



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA
Programa de Doctorado en Química Teórica y Computacional

La hidratación de complejos plano-cuadrados de Cu(II):
Un estudio teórico a través de simulaciones de
Dinámica Molecular

Elisa Isabel Martín Fernández
Departamento de Química Física
Sevilla, noviembre 2012



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA
Programa de Doctorado en Química Teórica y Computacional

Memoria presentada para optar al Grado
de Doctor en Química.

Elisa Isabel Martín Fernández

Vº Bº Directores de la Tesis

Dr. Enrique Sánchez Marcos

Dr. José Manuel Martínez Fernández



A mi abuela,
¡Ay, que preciosa eres!



Índice general

Índice general	VII
Índice de Tablas	XI
Índice de Figuras	XVII
Estructura de la tesis	XXIX
Summary	XXXIII
1. Introduction	XXXIII
2. Theoretical study of Pcs in aqueous solution: energetic, structural and dynamic analysis	XXXIV
3. Hydration of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex: from <i>ab initio</i> to classical Molecular Dynamics	LI
4. Bibliografía	LXXI
1 Introducción	1
1.1. Complejos metálicos en medicina. El caso del Cu(II): actividad y aplicabilidad	1
1.2. Ftalocianinas (Pcs): efecto macrocíclico y su interacción con el medio	3
1.3. La plasticidad de la esfera de coordinación de complejos de Cu(II)	5
1.4. Bibliografía	9
2 Metodología	15
2.1. Mecánica Cuántica	15
2.1.1. Aproximación Born-Oppenheimer	16
2.1.2. Aproximación Espín-Orbital	17
2.2. Métodos Cuánticos	17
2.2.1. Método Hartree-Fock	18
Determinantes de Slater	18
Principio variacional	19
Método del campo autoconsistente	19

	Funciones de base	21
2.2.2.	Método Post-Hartree-Fock	22
	Método de Interacción de configuraciones	22
	Método perturbacional: Møller-Plesset	23
	Método Coupled Cluster	24
2.3.	Métodos del funcional de densidad	25
2.3.1.	Teoría del funcional de densidad (DFT)	25
	Ecuaciones de Kohn-Sham	26
2.3.2.	Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)	29
	Puntos críticos de enlace	29
	Densidad de energía total en un punto crítico	31
2.4.	Mecánica Molecular	32
2.4.1.	Campo de fuerzas	32
2.4.2.	Desarrollo de los campos de fuerzas	34
2.5.	Dinámica Molecular clásica	35
2.5.1.	Ecuaciones de movimiento de Newton	37
2.5.2.	Algoritmos de integración	38
	Algoritmo de Verlet	39
2.5.3.	Selección del tiempo de paso de integración	40
2.5.4.	Etapas de una simulación de Dinámica Molecular	41
2.5.5.	Colectivos utilizados en Dinámica Molecular	42
	Colectivo NVT	42
	Colectivo NPT	43
2.5.6.	Condiciones de contorno	44
2.5.7.	Interacciones intermoleculares de corto y largo alcance	45
2.5.8.	Método de sumas de Ewald	46
2.6.	Dinámica Molecular <i>ab initio</i>	49
2.6.1.	Teorema de Bloch	51
2.6.2.	Ondas Planas	51
2.6.3.	Inclusión de Ondas Planas en la ecuación de Kohn-Sham	53
2.6.4.	Potenciales efectivos de <i>core</i>	53
	Método de Pseudopotenciales	55
2.7.	Espectroscopía de Absorción de Rayos X de Estructura Fina	56
2.7.1.	Regiones del espectro de absorción	58
2.7.2.	Procesos de retrodispersión simple y múltiple	59
2.7.3.	Formulación EXAFS	60
2.7.4.	Simulación del espectro EXAFS	62
2.8.	Bibliografía	64
3	Estudio teórico de Pcs en medio acuoso.	69
3.1.	Potenciales de interacción intermolecular <i>ab initio</i>	69
3.1.1.	Introducción	69
3.1.2.	Adaptación del modelo Ion-Hidratado	70
3.1.3.	Desarrollo del potencial de interacción CuPc-H ₂ O	71
	Selección del nivel de cálculo mecano-cuántico	72
	Comprobación de la aproximación de aditividad por pares	74
	Exploración de la hipersuperficie de energía potencial	75
	Selección de una forma funcional y procedimiento de ajuste	77

3.2.	Estudio de la transferabilidad del potencial de interacción CuPc-H ₂ O desarrollado	79
3.2.1.	Transferibilidad del potencial de CuPc a H ₂ Pc	82
3.2.2.	Transferibilidad del potencial a derivados del CuPc	84
3.3.	Simulaciones realizadas	86
3.3.1.	Simulación del CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en disolución	86
3.3.2.	Simulación de agua pura	88
3.4.	Cálculo de la entalpía de hidratación	88
3.5.	Análisis de propiedades estructurales	90
3.5.1.	Función de distribución radial	90
3.5.2.	Función de distribución espacial	97
3.5.3.	Detección experimental de las moléculas de agua axiales	101
3.6.	Conclusiones	104
3.7.	Bibliografía	104
4	Análisis dinámico por capas de las simulaciones de DM Pcs-H₂O.	107
4.1.	Efectos hidrofóbicos.	107
4.2.	Definición de las capas de hidratación de los sistemas M _n Pc-H ₂ O.	110
4.3.	Distribución de la orientación de las moléculas de agua por capa de hidratación.	116
4.4.	Análisis de propiedades dinámicas.	122
4.4.1.	Tiempo medio de residencia.	122
4.4.2.	Coefficiente de autodifusión	125
4.4.3.	Tiempos de reorientación	130
4.5.	Estructura, energía y tiempos de vida de puentes de hidrógeno	136
4.5.1.	Estructura de los puentes de hidrógeno	137
4.5.2.	Energía de los puentes de hidrógeno	141
4.5.3.	Tiempo de vida de los puentes de hidrógeno	142
4.6.	Conclusiones	148
4.7.	Bibliografía	150
5	Dinámica Molecular <i>ab initio</i> del complejo [Cu(en)₂]²⁺.	153
5.1.	Introducción	153
5.2.	Simulaciones realizadas	156
5.3.	Cálculo de energía de hidratación	157
5.4.	Análisis estructural de la capa de hidratación del [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución	158
5.4.1.	Hidratación axial	158
5.4.2.	Hidratación ecuatorial	162
5.5.	Análisis de las interacciones intermoleculares responsables de la hidratación	167
5.6.	Estructura y dinámica del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺	173
5.6.1.	Análisis conformacional del complejo	173
5.6.2.	Análisis de la piramidalización del complejo	175
5.7.	EXAFS simulado <i>vs.</i> EXAFS experimental	180
5.8.	Conclusiones	183
5.9.	Bibliografía	186

6 Desarrollo de un modelo clásico flexible del complejo $(\text{Cu}(\text{en})_2)^{2+}$.	189
6.1. Del CuPc rígido al $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ flexible.	189
6.1.1. Análisis del carácter de los enlaces Cu-N mediante AIM.	190
6.1.2. Distancia y factores de DW del enlace Cu-N	192
6.2. Desarrollo del potencial de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$	193
6.2.1. Modelo flexible del potencial intramolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	194
6.2.2. Desarrollo del potencial intermolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$	199
6.3. Potencial clásico <i>vs.</i> dinámica <i>ab initio</i>	206
6.3.1. Potencial intramolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	208
6.3.2. Potencial intermolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$	211
6.4. Simulaciones realizadas	214
6.5. Entalpía de hidratación	216
6.6. Análisis estructural mediante RDFs	217
6.6.1. Región axial	218
6.6.2. Región ecuatorial	220
6.7. Hidratación axial: ¿simétrica o asimétrica?	222
6.7.1. Origen de la hidratación axial asimétrica	234
Efecto <i>many-body</i>	234
Efecto de la distorsión estática	238
6.8. EXAFS clásico <i>vs.</i> EXAFS <i>ab initio</i>	240
6.9. Conclusiones	244
6.10. Bibliografía	249
Concluding Remarks	251
1. Theoretical study of Pcs in aqueous solution: energetic, structural and dynamic analysis	251
2. Hydration of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex: from <i>ab initio</i> to classical Molecular Dynamics	252
Artículo	255
<i>J. Chem. Phys.</i> 2011 , 134, 024503	255
Mi Yo-Hidratado	269



Índice de Tablas

1. Ranges and steps employed for the three variables in the exploration of the CuPc-H ₂ O PES.	XXXVI
2. Hydration energies (kcal/mol) for the three phthalocyanines in solution studied: CuPc, H ₂ Pc, and [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	XXXVIII
3. Mean residence times (ps) of water molecules belonging to the first and second solvation shells obtained from the simulations of CuPc, H ₂ Pc and [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ in aqueous solution. The values in parentheses indicate the standard deviation of the results.	XLIII
4. Translational diffusion coefficient, D_i ($10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$), of the water molecules belonging to the hydrophilic and hydrophobic regions inside the first shell obtained from the simulations of CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ in aqueous solution.	XLV
5. Relaxation times, τ (ps), for hydrogen bonds formed between two water molecules belonging to 1 st shell-1 st shell, 1 st shell-2 nd shell, 2 nd shell-2 nd shell, 2 nd shell-bulk and bulk-bulk calculated from simulation of CuPc, H ₂ Pc and [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ complex in aqueous solution. The values in parenthesis indicate the standard deviation of the results.	LI
6. Details of functional, temperature, length of the box side and simulation time used for the [Cu(en) ₂] ²⁺ -H ₂ O system simulated by ab initio Molecular Dynamics.	LII
7. Hydration enthalpies for [Cu(en) ₂] ²⁺ + 80 H ₂ O system obtained from simulations using the PBE and PBE-D functionals. Values in parenthesis indicate the standard deviation.	LIII
8. Mean residence time (fs) of pyramidalization angle in each hemisphere of the molecular plane of the [Cu(en) ₂] ²⁺ complex obtained from the simulations of the complex in gas phase and aqueous solution using the functionals PBE and PBE-D.	LVI
9. Ranges and steps employed for the five normal modes selected (torsion, out-plane, symmetric tension and trans, cis-antisymmetric tension) for reproducing the flexibility of [Cu(en) ₂] ²⁺ complex.	LX

10. Ranges and steps employed for the three variables in the exploration of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ - H_2O PES taking as coordinate origin the Cu(II) ion and a N atom of the complex.	LXII
11. Details of functional, temperature, length of the box side, equilibration time and production time used for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ - H_2O system simulated by classical Molecular Dynamics.	LXVI
12. Hydration enthalpies for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + n \text{H}_2\text{O}$ ($n = 80, 1082$) obtained from classical simulations. Values in parenthesis indicate the standard desviation.	LXVI
13. Mean residence time (fs) of pyramidalization angle in each hemisphere of the molecular plane of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex obtained from the classical and ab initio simulations of the complex in gas phase and aqueous solution.	LXVIII
2.1. Clasificación de los distintos tipos de puntos críticos de densidad electrónica.	30
2.2. Campos de fuerzas para cálculos de mecánica molecular.	35
3.1. Distancias Cu-O (Å) y energías de interacción (kcal/mol) de los mínimos obtenidos para el sistema $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2\text{-H}_2\text{O}$ al nivel de cálculo HF, DFT(B3LYP, BHLYP), MP2 comparadas con las energías obtenidas a nivel CCSD. ^a Energía a nivel CCSD.	74
3.2. Rangos y pasos de las tres variables espaciales empleadas en la exploración de la superficie de energía potencial del sistema $\text{CuPc-H}_2\text{O}$	76
3.3. Cargas del complejo CuPc obtenidas a través del método Merz-Kollman.	78
3.4. Coeficientes de ajuste de la función de energía potencial $\text{CuPc-H}_2\text{O}$	81
3.5. Cargas del complejo H_2Pc obtenidas a través del método Merz-Kollman.	82
3.6. Coeficientes de ajuste de la función de energía potencial $\text{H}_2\text{Pc-H}_2\text{O}$	83
3.7. Coeficientes de Lennard-Jones (LJ) resultantes de la combinación del campo de fuerzas CHARMM para los tipos atómicos i (S y O) del $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ y los coeficientes LJ para los tipos atómicos j (O e H) del H_2O tipo SPC/E.	84
3.8. Cargas del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ obtenidas a través del método Merz-Kollman. ^(a) Átomos C2 en posición β o γ al grupo SO_3^- . ^(b) Átomos C2 en posición δ al grupo SO_3^- . ^(c) Átomos C3 en posición α o β al grupo SO_3^- . ^(d) Átomos C3 en posición γ o δ al grupo SO_3^-	86
3.9. Energía de hidratación de CuPc , H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$	89
3.10. Distancias de los máximos, r (Å), y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$ entre paréntesis, de los picos obtenidos de las RDFs Cu-O y Cu-H para CuPc	91
3.11. Distancias de los máximos, r (Å), y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$ entre paréntesis, de los picos obtenidos de la RDF X-O para H_2Pc	94
3.12. Distancias de los máximos, r (Å), y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$ entre paréntesis, de los picos obtenidos de la RDF Cu-O $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$	96

3.13. Distancias y factores DW para los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación de la sal 3,4',4'',4'''tetrasodiotetra-sulfonato de ftalocianina de cobre (II) [CuPc(NaSO ₃) ₄] obtenido del espectro EXAFS experimental.	102
4.1. MRTs (ps) de las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar. .	123
4.2. MRTs (ps) de las moléculas de agua de la región axial y región anular de primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ ($t^* = 2$). Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.	124
4.3. MRTs (ps) de las moléculas de agua de la capa de la región de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C ₃) y no equivalente (unido al C ₄) del complejo [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ . Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.	124
4.4. Coeficientes de autodifusión, D_i (10 ⁻⁵ cm ² s ⁻¹) globales y sus componentes (x, y, z), para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor de 0.1 de desviación estándar.	127
4.5. Coeficientes de autodifusión, D_i (10 ⁻⁵ cm ² s ⁻¹) globales y sus componentes (x, y, z), para las moléculas de agua de la región axial y anular de primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor de 0.1 de desviación estándar.	129
4.6. Coeficientes de autodifusión, D_i (10 ⁻⁵ cm ² s ⁻¹) globales y sus componentes (x, y, z), de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C ₃) y no equivalente (unido al C ₄) del complejo [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ . En todos los casos se obtiene un valor de 0.1 de desviación estándar.	130
4.7. Tiempos de reorientación, $\tau_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.3 ps de desviación estándar.	132
4.8. Tiempos de reorientación, $\tau_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores u_d , u_{HH} y u_\perp para las moléculas de agua de la región axial y anular de primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.5 de desviación estándar.	134
4.9. Tiempos de reorientación, $\tau_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de la región de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C ₃) y no equivalente (unido al C ₄). En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.6 ps de desviación estándar.	135

4.10. Tiempos de reorientación, $C_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de la región de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C_3) y no equivalente (unido al C_4). En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.6 ps de desviación estándar.	136
4.11. Número de puentes de hidrógeno entre pares de moléculas de agua de una misma o de distintas capas de hidratación. Los valores entre paréntesis indican el porcentaje de moléculas de agua de cada capa que presentan esta interacción.	140
4.12. Tiempos de vida de puentes de hidrógeno, τ_{HB} (ps), para pares de moléculas de agua de una misma o de distintas capas de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar del resultado calculado a partir de las 90 ventanas de 100 ps.	143
4.13. Tiempos de vida de puentes de hidrógeno, τ_{HB} (ps), para pares de moléculas de agua de la región axial y anular de la primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H ₂ Pc y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en medio acuoso. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar. .	146
5.1. Detalles del funcional, temperatura, tamaño de caja y tiempo de simulación de los sistemas simulados.	156
5.2. Energía de hidratación del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ con 80 moléculas de agua utilizando el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.	157
5.3. Distancia del primer máximo de las funciones de distribución N-O, N-H, HN-O y HN-H obtenidas de las simulaciones del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución realizadas con el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican el número de integración.	164
5.4. Energía de interacción(kcal/mol) correspondientes a las estructuras optimizadas del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ con una o dos moléculas de agua en la región axial o en la región ecuatorial alrededor de los grupos aminos.	168
5.5. Ángulos de piramidalización promedio, X-Cu-X (X = posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina), del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.	177
5.6. Tiempo de permanencia promedio (fs) del ángulo de piramidalización en cada uno de los hemisferios definidos por el plano molecular que contiene a los cuatro átomos de N del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ obtenido en las trayectorias en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D.	180
5.7. Distancias de coordinación Cu-N y Cu-C en Å del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican el factor de DW en Å ²	181

6.1. Valores obtenidos del análisis AIM para la densidad electrónica $\rho(r_c)$ [a.u.] y la laplaciana de la densidad electrónica $\nabla^2\rho(r_c)$ [a.u.] en los puntos críticos de enlace Cu-N de los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.	191
6.2. Valores obtenidos del análisis AIM para la densidad de energía cinética G_C , potencial V_C y total H_C en los puntos críticos de enlace Cu-N de los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.	192
6.3. Distancias de enlace Cu-N para los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas teóricamente, a partir de la estructura optimizada a nivel DFT(BHLYP) con base 6-31g(d), y experimentalmente, a partir del espectro EXAFS.	192
6.4. Debye-Waller (DW) de las distancias de enlace Cu-N para los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas experimentalmente a partir del espectro EXAFS.	193
6.5. Rango de valores (mínimo y máximo) y tamaño de paso de muestreo de las deformaciones siguiendo los modos normales de flexión de torsión y fuera del plano, y los modos normales de tensión simétrica y asimétrica (<i>trans</i> y <i>cis</i>).	196
6.6. Parámetros de enlace y ángulo ($k_r, k_\alpha, k_\beta, k_\gamma$ y k_δ) y valores de mínimo de las variables estructurales de enlace y ángulo ($r_0, \alpha_0, \beta_0, \gamma_0$ y δ_0) de la función de ajuste de energía de deformación.	198
6.7. Parámetros de enlace (k_b) y valores de mínimo (b_0).	200
6.8. Parámetros de ángulo de enlace ($k_{\theta,i}$) y valores de mínimo (θ_0).	201
6.9. Parámetros de ángulo diedro ($V_{1,i}, V_{2,i}, V_{3,i}$).	202
6.10. Rangos y pasos de las tres variables espaciales empleadas en la exploración de la superficie de energía potencial del sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$, tomando como origen de coordenadas al átomo de Cu y a uno de los átomos de N.	203
6.11. Cargas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas a través del método Merz-Kollman.	205
6.12. Coeficientes de ajuste de la función de energía potencial $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$.	205
6.13. Detalles de tamaño de caja, tiempo de paso, tiempo de equilibrado y tiempo de producción de los sistemas simulados.	215
6.14. Energía de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 moléculas de agua. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.	216
6.15. Distancias de los máximos, r (Å), y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$, de los picos obtenidos de las RDFs $\text{O}_{ax}\text{-O}$ y $\text{O}_{ax}\text{-H}$ para la simulación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.	220
6.16. Distancia del primer máximo (en Å) de las funciones de distribución N-O, N-H, HN-O y HN-H obtenidas de las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución realizadas con el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican el número de integración.	223
6.17. Tiempo de permanencia promedio (fs) del ángulo de piramidalización en cada uno de los hemisferios definidos por el plano molecular que contiene a los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución obtenido en las trayectorias clásica y <i>ab initio</i> .	233

6.18. MRTs (ps) de las moléculas de agua axiales calculado de las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha, 5k_\alpha, 10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$) y sin distorsionar en medio. La desviación estándar es menor a 0.1 ps en todos los casos.	238
6.19. Distancias de coordinación Cu-N y Cu-C (en Å) del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución obtenido de las trayectorias clásicas y <i>ab initio</i> . Los valores entre paréntesis indican el factor de DW (\AA^2). . . .	242



Índice de Figuras

1.	Structure and atomic types employed for the three phthalocyanines studied: (a) CuPc, (b) H ₂ Pc, y (c) [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	XXXV
2.	Coordinates and orientations employed in the exploration of the CuPc-H ₂ O PES.	XXXVI
3.	Fitted <i>vs</i> ab initio energy for the CuPc-H ₂ O interaction.	XXXVII
4.	X-O radial distribution funtions (X=center of the macrocycle) for CuPc (black line), H ₂ Pc (red line) and [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ (green line) in water. Arrows locate the average Cu-S distances in the tetrasulphonated complex.	XXXIX
5.	Solvent SDFs-difference between the CuPc and the H ₂ Pc simulations (SDF _{CuPc} -SDF _{H₂Pc}). (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.	XL
6.	Solvent SDFs-difference between the [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ and the CuPc simulations (SDF _{[CuPc(SO₃)₄]⁴⁻} -SDF _{CuPc}). (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.	XL
7.	Angular distribution function X-O (X= Cu, N1, N2, C1, C2, C3, HC) in the axial region, $\theta \in [0,30]^\circ$, of each atomic type of the CuPc complex. Dotted line indicates the cut distance of the water molecules belonging to the first or second shells.	XLI
8.	Snapshot taken randomly of the CuPc complex in water solution simulation. (a) Water molecules belonging to the first (red color) and second (yellow color) solvation shells, (b) Sketch of the spheroidal model showing the limits of the first (red spheroid) and second (yellow spheroid) solvation shells.	XLII
9.	Snapshot taken randomly of the CuPc complex in water solution simulation. (a) First shell water molecules belonging to the axial region, (b) Sketch of the developed model showing the limits of the axial (green square) and peripheral (red circle) region.	XLIV

10.	Translational diffusion coefficient, D_i ($10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$), of water molecules belonging to the first and second solvation shells and bulk water obtained from the simulations of CuPc (black circle), H_2Pc (green square) and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (red triangle) complexes in aqueous solution. The black dotted line indicates the translational diffusion coefficient from SPC/E water simulations.	XLV
11.	Three inertial axis (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} , \vec{u}_\perp) defined for the orientational water molecule description.	XLVI
12.	Reorientational times, τ_{li} , of l -Order ($l = 1$ or 2) for the unit vectors (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} , \vec{u}_\perp) of the water molecules belonging to the first and second shells and bulk water obtained from the simulations of CuPc (red circle), H_2Pc (green square) and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (blue triangle) complexes in aqueous solution. The picture includes the values for 1-Order (black dotted line) and 2-Order (red dotted line) calculated from the SPC/E water simulations.	XLVII
13.	Spatial parameters used to define the hydrogen bond formed between two water molecules.	XLVII
14.	Hydrogen bond energy per water molecule, E_{HB} (Kcal/mol), for the first and second shell and bulk water obtained from simulations of CuPc (black circle), H_2Pc (red square) and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (green triangle) complexes in aqueous solution. The black dotted line indicates the value calculated for SPC/E water simulations.	XLVIII
15.	Distribution functions of the geometric parameters, r_{OO} and $\alpha_{O-H\cdots O}$, for the water molecules belonging to the first shell (red line), second shell (green line) and bulk water (black line) obtained from simulations of CuPc, H_2Pc and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ complexes in aqueous solution. The black circles describe the distribution function computed from SPC/E water simulation.	XLIX
16.	Autocorrelation functions, $C(t)$, for hydrogen bonds formed between two water molecules belonging to 1^{st} shell- 1^{st} shell (red line), 1^{st} shell- 2^{nd} shell (orange line), 2^{nd} shell- 2^{nd} shell (green line), 2^{nd} shell-bulk (blue line) and bulk-bulk (pink line) calculated from simulation of CuPc complex in aqueous solution.	L
17.	Structure of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex. (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.	LII
18.	Cu-O radial distribution function for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution obtained from the simulations using the PBE and PBE-D functionals.	LIII
19.	Cu-H radial distribution function for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution obtained from the simulations using the PBE and PBE-D functionals.	LIV
20.	Angular resolved Cu-O distribution function in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, for each hemisphere obtained from the simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution using the PBE and PBE-D functionals.	LV
21.	N-O and C-O radial distribution function obtained from the simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution using the PBE and PBE-D functionals.	LVI

22.	Geometry optimization of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex plus two symmetric axial water molecules using the PBE and PBE-D functionals. . . .	LVII
23.	Evolution and distribution of complementary pyramidalization angle, $\chi\text{-Cu-Z}$, of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and aqueous solution obtained from simulations using the PBE and PBE-D functionals. . .	LVIII
24.	Normal modes of flexion: torsion (left) and out-plane (right).	LIX
25.	Normal modes of symmetric tension: long (left) and short (right). . .	LIX
26.	Normal modes of antisymmetric tension: trans (left) and cis (right). .	LX
27.	Parameters of bond (r) and angles (α, β, γ y δ) employed in the intramolecular analytical function of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.	LX
28.	Fitted <i>vs</i> ab initio energy for describing the flexibility of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.	LXI
29.	Coordinates and orientations employed in the exploration of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ PES.	LXI
30.	Fitted <i>vs</i> ab initio energy for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ interaction. . . .	LXII
31.	Deformation energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex following the (a) torsion and (b) out-plane normal mode obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.	LXIII
32.	Deformation energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex following the symmetric tension normal mode obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.	LXIII
33.	Deformation energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex following the (a) trans-antisymmetric and (b) cis-antisymmetric tension normal mode obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.	LXIV
34.	Interaction energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with a water molecule in (a) ion-dipole and (b) inverse ion-dipole orientation obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D. .	LXIV
35.	Interaction energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with a water molecule in (a) hydrogen bond and (b) parallel orientation obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.	LXV
36.	Interaction energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with a water molecule forming a hydrogen bond with a amine group of the complex obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.	LXV
37.	Cu-O radial distribution function obtained from classical simulations of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + n \text{H}_2\text{O}$ ($n = 80, 1082$).	LXVI
38.	Angular resolved Cu-O distribution function in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, for each hemisphere obtained from the classical and ab initio simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution.	LXVII
39.	N-O and N-H radial distribution functions obtained from the classical and ab initio simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution.	LXVIII
40.	Evolution and distribution of complementary pyramidalization angle, $\chi\text{-Cu-Z}$, of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and aqueous solution obtained from the classical and ab initio simulations.	LXIX
41.	Interaction energy (MP2 and p.w./PBE-D) of the axial approximation of two water molecules located above and below the molecular plane of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.	LXX

42.	Cu-O radial distribution function obtained from classical simulations of the distorted $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex ($\alpha_0 = 170^\circ, 165^\circ$ ó 160°).	LXX
43.	Decomposition of the EXAFS spectra calculated from classical and ab initio simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ in aqueous solution.	LXXI
1.1.	Esquema que relaciona la estructura de la porfirina y la ftalocianina.	3
1.2.	Estructura del complejo CuPc.	4
1.3.	Esquema de con los posibles poliedros de coordinación del Cu(II).	6
1.4.	Esquema de las distancia de coordinación metal-ligandos ecuatoriales (R_e) y metal-ligandos axiales (R_a) para complejos octaédricos de Cu(II) de configuración 4+2 y 4+1+1.	7
1.5.	Desplazamiento de las coordenadas de los núcleos Q_e y Q_a de un complejo octaédrico de simetría O_h	8
1.6.	Superficie de potencial adiabática para un complejo octaédrico doblemente degenerado en función del desplazamiento de las coordenadas de los núcleos Q_e y Q_a	9
2.1.	Esquema de los términos intra e intermoleculares de un campo de fuerzas.	33
2.2.	Representación de las condiciones periódicas de contorno para un sistema cúbico en dos dimensiones.	45
2.3.	Representación de un potencial efectivo de <i>core</i> (ECP).	54
2.4.	Espectro de absorción de rayos X de un átomo aislado (gráfica de la izquierda) y de un átomo que forma parte de un sistema condensado (gráfica de la derecha).	57
2.5.	Regiones en las que se divide el espectro de absorción de rayos X.	59
2.6.	Representación de un proceso de retrodispersión simple (SS) y múltiple (MS).	60
3.1.	Estructura y tipos atómicos empleados para las tres ftalocianinas estudiadas: (a) CuPc, (b) H_2Pc , y (c) $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$	71
3.2.	Estructura del complejo modelo $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2$	72
3.3.	Efecto Jahn-Teller en complejos metálicos con configuración electrónica d^9	73
3.4.	Representación de las curvas de energía de interacción total y por pares del sistema $\text{CuPc}-2\text{H}_2\text{O}$	75
3.5.	Prospección de la superficie de energía potencial $\text{CuPc}-\text{H}_2\text{O}$	76
3.6.	Tipos atómicos del complejo CuPc y de la molécula de agua (tipo SPC/E).	78
3.7.	Representación de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica para CuPc.	79
3.8.	Superficie 3D de la energía de interacción y proyección de contorno isoenergético de $\text{CuPc}-\text{H}_2\text{O}$ para el plano $z=2 \text{ \AA}$	80
3.9.	Representación para H_2Pc de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica.	83
3.10.	Superficie 3D de la energía de interacción y proyección de contorno isoenergético de $\text{H}_2\text{Pc}-\text{H}_2\text{O}$ para el plano $z=2 \text{ \AA}$	85

3.11. Representación para $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica de las estructuras de agua entorno a los grupos sulfonatos.	87
3.12. Funciones de distribución radial Cu-O y Cu-H para CuPc.	91
3.13. Definición del ángulo azimutal, θ , respecto al eje perpendicular, u^\perp , al plano molecular de geometría plano-cuadrado.	93
3.14. Descomposición de la RDF Cu-O de CuPc en agua en tres regiones angulares: región axial $\theta \in [0,30]^\circ$, región intermedia $\theta \in [30,60]^\circ$ y región ecuatorial $\theta \in [60,90]^\circ$. La ventana muestra la función de distribución angular para la región $[30,50]^\circ$	93
3.15. Estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua. (a) Región axial: $\theta \in [0,30]^\circ$, (b) Región intermedia: $\theta \in [30,60]^\circ$ y (c) Región ecuatorial: $\theta \in [60,90]^\circ$	95
3.16. Función de distribución radial X-O (X=centro del macrociclo) para CuPc (línea negra), H_2Pc (línea roja) y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (línea verde) en agua. Las flechas indican la distancia media Cu-S en el complejo tetrasulfonado.	96
3.17. Funciones de distribución radial S-OW y S-HW para el sistema $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-} - \text{H}_2\text{O}$	97
3.18. SDF de los átomos de oxígeno (superficie de color rojo) e hidrógeno (superficie de color blanco) del complejo CuPc, perspectiva axial (a) y perspectiva ecuatorial (b).	98
3.19. SDF de los átomos de oxígeno (superficie de color rojo) e hidrógeno (superficie de color blanco) obtenida de restar las SDFs de CuPc y H_2Pc ($\text{SDF}_{\text{CuPc}} - \text{SDF}_{\text{H}_2\text{Pc}}$), perspectiva axial(a) y perspectiva ecuatorial (b).	100
3.20. SDF de los átomos de oxígeno (superficie de color rojo) e hidrógeno (superficie de color blanco) obtenida de restar las SDFs de $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ ($\text{SDF}_{[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}} - \text{SDF}_{\text{CuPc}}$), perspectiva axial(a) y perspectiva ecuatorial (b).	100
3.21. Población del ángulo dihedro O-S-C-C de los grupos sulfonatos unidos al carbono 4 (línea roja) o unido al carbono 3 (línea negra) de las unidades de isoindol del macrociclo de ftalocianina.	101
3.22. Parte exponencial de la función EXAFS que corresponde al efecto del factor DW de los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación y de la molécula de agua axial del CuPc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución.	103
4.1. Función de distribución angular X-O (X= Cu, N1, N2, C1, C2, C3 o HC) en la región axial, $\theta \in [0,30]^\circ$, centrada en cada uno de los tipos atómicos definidos para el complejo CuPc. Las líneas punteadas indican la distancia de corte de las moléculas de agua de primera y segunda capa.	111
4.2. Superficie circular delimitada por la planaridad y dimensiones del complejo CuPc en el plano xy de un sistema de coordenadas cartesianas.	112

4.3. Estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua. (a) Moléculas de agua de la primera (color rojo) y de segunda (color amarillo) capa de hidratación, (b) Esquema del modelo esferoidal desarrollado que describe el volumen ocupado por las moléculas de agua de primera (elipsoide rojo) y de segunda (elipsoide amarillo) capa de hidratación.	113
4.4. Estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua. (a) Moléculas de agua de la primera capa de hidratación pertenecientes a la región axial, (b) Esquema del modelo desarrollado para las moléculas de agua de primera capa de hidratación que describe el volumen ocupado por las moléculas de agua de la región axial (cuadrado verde) y de la región anular (círculo rojo).	115
4.5. Funciones de distribución radial O-OW y O-HW para el sistema $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}-\text{H}_2\text{O}$	116
4.6. Esquema de los tres ejes de inercia (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp) utilizados en la descripción orientacional de las moléculas de agua.	117
4.7. Definición de las componentes polares θ y ϕ para el vector momento dipolar (\vec{u}_μ) de una molécula de agua.	118
4.8. Funciones de distribución orientacional normalizadas para la componente θ de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), segunda capa (línea verde) y <i>bulk</i> (línea negra), gráficas de la parte izquierda, y región axial (línea naranja) y región anular (línea azul) de primera capa del macrociclo CuPc, gráficas de la parte derecha.	119
4.9. Funciones de distribución orientacional normalizadas para la componente θ de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), gráficas de la parte izquierda, y región axial (línea naranja) y región anular (línea azul) de primera capa del macrociclo H_2Pc , gráficas de la parte derecha. Las líneas de puntos negros representan las correspondientes funciones de distribución obtenidas en el caso del complejo CuPc.	120
4.10. Funciones de distribución orientacional normalizadas para la componente θ de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), gráficas de la parte izquierda, y región axial (línea naranja), región anular (línea azul) y región de hidratación de los sulfonatos (línea rosa) de primera capa del macrociclo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$, gráficas de la parte derecha. Las líneas de puntos negros representan las correspondientes funciones de distribución obtenidas en el caso del complejo CuPc.	121
4.11. Representación del desplazamiento cuadrático medio, MSD (\AA^2), global (línea negra) y sus componentes: x (línea roja), y (línea verde) y z (línea azul) frente al tiempo, t (ps), para las moléculas de primera y segunda capa de hidratación del complejo CuPc.	127

- 4.12. Coeficientes de autodifusión global, D_i ($10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$), para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación, así como para las moléculas de *bulk* de los complejos CuPc (círculo negro), H_2Pc (cuadrado verde) y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (triángulo rojo) en medio acuoso. La línea punteada de color negro indica el coeficiente de autodifusión obtenido para las simulaciones de agua pura SPC/E. 128
- 4.13. Representación de la función de primer y segundo orden, $C_{1,i}(t)$, de los vectores u_d (línea roja), u_{HH} (línea verde) y u_{\perp} (línea azul) con línea continua para primer orden y de puntos para segundo orden. La gráfica de la parte superior recoge las funciones obtenidas para las moléculas de primera capa y la inferior para las moléculas segunda capa de hidratación del complejo CuPc. 131
- 4.14. Representación de los tiempos de reorientación de primer y segundo orden, $\tau_{1,i}$, de los vectores \vec{u}_{μ} , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_{\perp} para las moléculas de agua de primera capa, segunda capa y agua *bulk* para los sistemas CuPc (círculo color rojo), H_2Pc (cuadrado color verde) y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (triángulo color azul). La gráfica incluye los valores obtenidos para los tiempos de primer orden (línea punteada negra) y de segundo orden (línea punteada roja) para agua pura tipo SPC/E. 133
- 4.15. Representación de la función de primer, $C_{1,i}(t)$, de los vectores \vec{u}_{μ} (línea roja), \vec{u}_{HH} (línea verde) y \vec{u}_{\perp} (línea azul) con línea continua y sus correspondientes funciones exponenciales ajustadas con línea negra punteada. La gráfica de la parte superior recoge las funciones obtenidas para las moléculas de la región axial y la inferior para las moléculas de la región anular de la primera capa de hidratación del complejo CuPc. 135
- 4.16. Parámetros espaciales utilizados para definir el establecimiento de un puente de hidrógeno entre dos moléculas de agua. 137
- 4.17. Funciones de distribución de los parámetros geométricos r_{OO} y α de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), segunda capa (línea verde) y agua *bulk* (línea negra) de los complejos CuPc, H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución ordenados de arriba a abajo. Los círculos negros representan la distribución encontrada para una simulación de agua pura. 138
- 4.18. Funciones de distribución de los parámetros geométricos r_{OO} y α de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), segunda capa (línea verde), región hidratación de los sulfonatos (línea rosa) y agua *bulk* (línea negra) del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución. Los círculos negros representan la distribución encontrada para una simulación de agua pura. 139
- 4.19. Representación de las energías promedio por puente de hidrógeno, E_{HB} en Kcal/mol, para los sistemas CuPc (círculo negro), H_2Pc (cuadrado rojo) y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (triángulo verde). La gráfica incluye el valor obtenido para la simulación de agua pura (línea punteada negra). 141

4.20. Representación de las funciones de autocorrelación, $C(t)$, para los puentes de hidrógeno entre moléculas de agua de 1ª capa-1ª capa (línea roja), 1ª capa-2ª capa (línea naranja), 2ª capa-2ª capa (línea verde), 2ª capa- <i>bulk</i> (línea azul) y <i>bulk-bulk</i> (línea rosa) del complejo CuPc en disolución. La gráfica inferior incluye la función de autocorrelación calculada para una simulación de agua pura (línea negra).	144
4.21. Representación de los tiempos de vida por puente de hidrógeno, τ_{HB} en ps, para los sistemas CuPc (círculo negro), H ₂ Pc (cuadrado rojo) y [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ (triángulo verde).	145
4.22. Representación de las funciones de autocorrelación, $C(t)$, para los puentes de hidrógeno entre moléculas de agua de la región axial (línea roja) y de la región anular (línea verde) del complejo CuPc en disolución. La gráfica incluye la función de autocorrelación ajustada para la región axial (línea negra punteada).	147
4.23. Representación de la función de autocorrelación, $C(t)$, para los puentes de hidrógeno establecidos entre el átomo de oxígeno de los grupos SO ₃ ⁻ y las moléculas de agua su capa de hidratación (línea roja) del complejo [CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻ en disolución. La gráfica incluye la función de autocorrelación ajustada (línea negra punteada).	148
5.1. Estructura del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ . (a) Perspectiva axial y (b) Perspectiva ecuatorial.	154
5.2. Representación del error de convergencia de la energía del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ con la energía de corte utilizada.	155
5.3. Función de distribución radial Cu-O del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.	158
5.4. Función de distribución radial Cu-H del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.	159
5.5. Función de distribución angular Cu-O sin y con dispersión (PBE y PBE-D) para el intervalo [0,30]° con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ .	160
5.6. Función de distribución angular Cu-H sin y con dispersión (PBE y PBE-D) para el intervalo [0,30]° con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ .	161
5.7. Estructura mostrando la hidratación axial asimétrica del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución tomada al azar de la simulación utilizando el funcional PBE-D.	162
5.8. Evolución de la distancia Cu-O de la molécula de agua axial sustituyente que entra a coordinar al átomo de Cu(II) del complejo.	163
5.9. Función de distribución radial N-O y C-O del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.	164
5.10. Función de distribución radial N-H y C-H del complejo [Cu(en) ₂] ²⁺ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.	165

5.11. Función de distribución radial HN-O y HC-O del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.	166
5.12. Función de distribución radial HN-H y HC-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.	167
5.13. Geometría optimizada $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ correspondiente a la formación de un puente de hidrógeno lineal entre la molécula de agua y un grupo amino.	169
5.14. Geometría optimizada $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}$ correspondiente a la interacción tipo puente entre la molécula de agua y dos grupos aminos. . .	169
5.15. Geometrías optimizadas $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ partiendo de una estructura simétrica donde cada molécula de agua estaba colocada en una de las dos regiones axiales definidas por el plano molecular del complejo. .	170
5.16. Curvas de energía de interacción para la aproximación de una o dos moléculas de agua en la región axial del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ calculadas utilizando el funcional PBE y PBE-D.	171
5.17. Curvas de energía de interacción para la aproximación de una molécula de agua en orientación ion-dipolo en la región axial ($X = \text{Cu}$) o formando puente de hidrógeno lineal con los grupos aminos ($X = \text{N}$) calculadas utilizando el funcional PBE y PBE-D.	172
5.18. Superposición de las estructuras promedio PBE (roja) y PBE-D (azul) de las simulaciones en fase gas y en disolución del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$. .	174
5.19. Etiquetas asignadas a los átomos del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ para su estudio estructural.	175
5.20. Evolución de los ángulos diedro N-C-C-N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D.	176
5.21. Estructura de las conformaciones alternadas y eclipsadas de los grupos etilenos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución utilizando el funcional PBE.	177
5.22. Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-X del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D. . .	178
5.23. Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-Z complementario a 90° del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D.	179
5.24. Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias del complejo en fase gas utilizando los funcionales PBE y PBE-D. . .	181
5.25. Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias del complejo en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D. .	182
5.26. Descomposición del espectro EXAFS teórico del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenido de la trayectoria utilizando el funcional PBE-D. .	184
6.1. Estructura del CuPc obtenida mediante el análisis AIM. Las esferas rojas y amarillas indican los puntos críticos de enlace BCP y los puntos críticos de anillo RCP, respectivamente, mientras que las líneas muestran los caminos de enlace.	190

6.2. Estructura del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenida mediante el análisis AIM. Las esferas rojas y amarillas indican los puntos críticos de enlace BCP y los puntos críticos de anillo RCP, respectivamente, mientras que las líneas muestran los caminos de enlace.	191
6.3. Modos normales de torsión y fuera de plano de los ángulos de enlace N-Cu-N representados en la parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente.	195
6.4. Modo normal de tensión simétrica donde los enlaces Cu-N se alargan y se acortan a la vez como se representa en la parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente.	195
6.5. Modos normales de tensión asimétrica <i>trans</i> y <i>cis</i> de la distancia de enlace Cu-N representados en la parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente.	196
6.6. Representación de los parámetros de ajuste de enlace (r) y de ángulo (α , β , γ y δ) utilizados en el desarrollo del potencial intramolecular del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	197
6.7. Representación de la energía de deformación ajustada frente a la energía de deformación cuántica para $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	198
6.8. RDFs de los pares atómicos Cu-N y Cu-C obtenidas a partir de las trayectoria clásica y <i>ab initio</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas. . .	200
6.9. RDFs de los pares atómicos Cu-H y N-C obtenidas a partir de las trayectoria clásica y <i>ab initio</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas. . .	201
6.10. RDFs de los pares atómicos N-H y C-H obtenidas a partir de las trayectoria clásica y <i>ab initio</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas. . .	202
6.11. Prospección de la superficie de energía potencial $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$, tomando como origen de coordenadas al átomo de Cu.	204
6.12. Representación de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica para $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	206
6.13. Superficie 3D de la energía de interacción y proyección de contorno isoenergético de $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ para el plano $z=2 \text{ \AA}$	207
6.14. Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de flexión de torsión del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	208
6.15. Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de flexión fuera del plano del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$. . .	209
6.16. Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de tensión simétrica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	209
6.17. Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de tensión asimétrica <i>trans</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$. .	210
6.18. Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de tensión asimétrica <i>cis</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$. . .	210
6.19. Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación ion-dipolo sobre el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	212
6.20. Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación ion-dipolo inverso sobre el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	212

6.21. Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación puente de hidrógeno sobre el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	213
6.22. Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación paralela sobre el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	213
6.23. Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la entrada de una molécula de agua formando puente de hidrógeno con uno de los grupos aminos del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	215
6.24. Función de distribución radial Cu-O para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 H_2O	217
6.25. Función de distribución radial Cu-H para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 H_2O	218
6.26. Función de distribución angular Cu-O para los hemisferios superior e inferior definidos para el intervalo $[0,90]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	219
6.27. Estructura mostrando la hidratación axial simétrica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución tomada al azar de la simulación del complejo con 1082 moléculas de agua.	220
6.28. Función de distribución radial para las moléculas de agua axiales, $\text{O}_{ax}\text{-O}$ y $\text{O}_{ax}\text{-H}$, coordinadas al átomo de Cu por cada uno de los hemisferios del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	221
6.29. Función de distribución radial N-O, N-H, C-O y C-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica con 80 moléculas de agua.	222
6.30. Función de distribución radial HN-O, HN-H, HC-O y HC-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica con 80 moléculas de agua.	223
6.31. Función de distribución radial N-O y N-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica y <i>ab initio</i>	224
6.32. Función de distribución radial HN-O y HN-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica y <i>ab initio</i>	225
6.33. Función de distribución radial Cu-O clásica y <i>ab initio</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.	226
6.34. Función de distribución radial Cu-H clásica y <i>ab initio</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.	227
6.35. Función de distribución angular Cu-O clásica y <i>ab initio</i> para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	228
6.36. Función de distribución angular Cu-H clásica y <i>ab initio</i> para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	229

6.37. Funciones de distribución orientacional normalizadas de las componentes azimutales θ de los vectores de los tres ejes de inercia principales \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua axiales pertenecientes a cada uno de los hemisferios del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas de la simulación clásica (línea negra) y de la simulación <i>ab initio</i> (línea roja).	230
6.38. Estructura mostrando el balanceo de los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua axiales con respecto al plano molecular definido por los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	231
6.39. Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-X del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución para la trayectoria clásica y <i>ab initio</i>	232
6.40. Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-Z complementario a 90° del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando las trayectorias clásicas y <i>ab initio</i>	233
6.41. Energía de interacción total y por pares (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para el sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-(\text{H}_2\text{O})_2$	235
6.42. Energía de interacción (MP2 y p.w./PBE-D) de la aproximación axial de la primera y segunda molécula de agua en el sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-(\text{H}_2\text{O})_2$	236
6.43. Energía de interacción a nivel p.w./PBE-D de la aproximación axial de dos moléculas de agua simétricas colocadas cada una a un lado del plano molecular del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	237
6.44. Funciones de distribución radial Cu-O clásicas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$) y sin distorsionar.	239
6.45. Funciones de distribución radial Cu-H clásicas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$) y sin distorsionar.	240
6.46. Funciones de distribución angulares Cu-O clásicas para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al eje perpendicular del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$).	241
6.47. Funciones de distribución angulares Cu-H clásicas para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al eje perpendicular del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$).	242
6.48. Funciones de distribución radial Cu-O clásicas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$, 165° ó 160°) y sin distorsionar.	243
6.49. Funciones de distribución radial Cu-H clásicas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$, 165° ó 160°) y sin distorsionar.	244
6.50. Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias clásica y <i>ab initio</i> del complejo en fase gas.	245
6.51. Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias clásica y <i>ab initio</i> del complejo en disolución.	246
6.52. Descomposición de los espectros EXAFS clásico y <i>ab initio</i> del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.	247



Estructura de la tesis

En la presente tesis se abordará el estudio de complejos de Cu(II) en medio acuoso mediante Dinámica Molecular.

Toda la información se ha estructurado en seis capítulos, en el primero de ellos se expone una breve introducción de los motivos por los cuales se ha abordado el estudio de los complejos de Cu(II), mientras que en el segundo se describen los fundamentos y métodos utilizados en esta tesis y que nos han servido de herramientas para la obtención y análisis de resultados.

Los siguientes cuatro capítulos contienen los resultados obtenidos de los complejos de Cu(II) estudiados.

En concreto, en el capítulo tres se ha abordado el desarrollo de un potencial de interacción para el complejo CuPc (ftalocianina de cobre) en medio acuoso, para lo cual se consideró el complejo rígido y la molécula de agua tipo SPC/E haciendo un barrido de una superficie de energía potencial calculada cuánticamente. Con el objeto de estudiar los efectos de introducir un ion metálico en la cavidad central del anillo de ftalocianina, se estudió la transferabilidad del potencial CuPc-H₂O a la ftalocinina libre H₂Pc, así como a uno de los derivados solubles del CuPc como es el caso del [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

En este mismo capítulo, se han detallado las condiciones de las simulaciones de Dinámica Molecular llevadas a cabo para los tres sistemas con el fin de conseguir una mayor comprensión de las propiedades físicoquímicas en relación a la solubilidad de los mismos. Las simulaciones realizadas nos llevan a analizar, en la última parte del capítulo, las propiedades energéticas y estructurales más significativas de los tres sistemas, haciendo previo al cálculo de dichas propiedades una breve descripción de las herramientas de análisis estructural, RDF (Radial Distribution Function) y SDF (Spatial Distribution Function), utilizadas.

Las diferencias estructurales encontradas para los sistemas CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso en el capítulo tres, las cuales no explican por sí solas las diferencias de solubilidad experimental para los tres sistemas, nos llevan a plantearnos la necesidad de un modelo que nos permita estudiar por separado las propiedades dinámicas y entrópicas de la primera y segunda capa de hidratación, así como la de agua *bulk*. Éste es, por tanto, el punto de arranque

del cuarto capítulo, en el cual, una vez se ha detallado el modelo elegido, nos sumergimos en el cálculo de propiedades dinámicas como son el tiempo de residencia, el coeficiente de difusión y los tiempos de reorientación de las moléculas de agua de las distintas capas, haciendo especial hincapié en el estudio de las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas en la primera capa.

Además de las propiedades dinámicas de las moléculas de agua individuales, en este capítulo se ha realizado un estudio pormenorizado de las interacciones agua-agua mediante el análisis de los puentes de hidrógeno desde un punto de vista energético, estructural y dinámico incluyendo funciones de distribución de los parámetros estructurales y tiempos de vida de puentes de hidrógeno.

Todos los resultados obtenidos a partir del análisis energético, estructural y dinámico llevadas a cabo para los tres sistemas nos permiten conocer el comportamiento que experimentan las moléculas de agua en las capas de solvatación de un complejo anfipático al pasar de una región hidrofóbica a otra hidrofílica dentro del mismo, conclusiones que quedan recogidas al final del cuarto capítulo.

La experiencia en el desarrollo de un potencial de interacción CuPc-H₂O nos lleva a plantear el estudio de un complejo flexible de Cu(II), donde no puedan darse las restricciones del efecto macrocíclico y que nos permita estudiar la plasticidad de los complejos de Cu(II), para lo cual recurrimos a la etilendiamina, un ligando que también coordinada por átomos de nitrógeno, pero de naturaleza bidentada.

De ahí que en el quinto capítulo se presenten los resultados obtenidos mediante Dinámica Molecular *ab initio* del complejo flexible [Cu(en)₂]²⁺ (bis-etilendiamina de cobre) en disolución acuosa. En las RDFs globales y parciales obtenidas de la dinámica *ab initio* se encuentra una asimetría axial en la coordinación del ion Cu(II) a dos moléculas de agua una por encima y otra por debajo de la estructura aproximadamente plana formada por el catión metálico y los cuatro átomos de nitrógeno. Mientras que el análisis de la estructura del complejo en disolución muestra la piramidalización del mismo.

Con objeto de ampliar la talla del sistema y los tiempos de la simulación *ab initio*, en el sexto capítulo se desarrolla un potencial de interacción para [Cu(en)₂]²⁺-H₂O a partir de superficies mecano-cuánticas con objeto de realizar simulaciones de Dinámica Molecular clásicas. Este complejo a diferencia del CuPc sí es flexible, con lo cual en la descripción del potencial, se desarrolla por una parte el ajuste de un potencial intramolecular para el complejo basado en sus modos normales de vibración y por otro el ajuste de un potencial intermolecular para describir las interacciones [Cu(en)₂]²⁺-H₂O utilizando un agua tipo SPC/E.

Una vez desarrollado el potencial de interacción, se detallan las condiciones bajo las cuales se desarrollaron las simulaciones de Dinámica Molecular en fase gas y en disolución para, posteriormente, realizar un análisis energético y estructural.

Una comprobación de los puntos cuánticos intra e intermoleculares muestreados en el desarrollo del potencial clásico al nivel de cálculo utilizado en la dinámica *ab initio* mostraron el buen comportamiento del potencial desarrollado para describir la flexibilidad del complejo en fase gas y las energías de interacción en disolución.

Sin embargo, la Dinámica Molecular clásica del complejo en disolución mostró un comportamiento distinto del complejo y de las moléculas de agua coordinadas

a éste en la región axial. De forma que, el complejo muestra un menor grado de piramidalización y las moléculas de agua coordinadas al ion Cu(II) presentan simetría axial.

Estos hechos nos llevan, en la última parte del capítulo, a plantear dos hipótesis y a verificarlas. En la primera hipótesis se comprueba el papel que juegan las interacciones a muchos cuerpos, mientras que la segunda hipótesis se centra en la distorsión del complejo.

Obtenido los resultados para las dos hipótesis planteadas, en el último punto del capítulo las conclusiones ponen de manifiesto que la presencia de una molécula de agua próxima al complejo da lugar a una perturbación electrónica del sistema capaz de provocar no sólo la asimetría axial cuando una segunda molécula de agua se aproxima al ion Cu(II) sino una ligera piramidalización del complejo. Esto nos lleva a concluir que el complejo en presencia del resto del disolvente tendería a anclarse en una de las posibles deformaciones del ángulo de piramidalización dando lugar a una asimetría axial aún más acusada.

Además de los seis capítulos en los cuales se ha estructurado esta tesis, al comienzo de ésta podemos encontrar un *Summary* que recoge las motivaciones y resultados más importantes redactados en inglés, mientras que, al final de la tesis, los *Concluding Remarks* recopila las principales conclusiones redactados, también, en inglés de cada uno de los capítulos abordados.



Summary

1. Introduction

The human body has tens of thousands of different proteins, involved in a variety of different catalytic, transport and structural roles. If a metal ion introduced into the body in the form of a metallo-drug attaches itself to a part of the protein that is critical for function, the ability of the protein to perform its biological task could be impaired, which could be enough to kill the cell. So, metal ions play an important role in a great number of widely differing biological processes. The biochemical function of the metal ion in all processes is a matter of fundamental importance. Most metal cations in living organisms interact with proteins; thus, knowledge of metal-protein binding sites has attracted the attention of many research groups,¹ which eventually could be at the heart of some neurodegenerative diseases, such as Parkinson's, Alzheimer's, or Creutzfeldt-Jacob's disease.^{2,3}

Copper is the third most abundant transition-metal element in the human body, following iron and zinc, mainly occurring in the divalent oxidation state. It has a relevant role in redox processes and is present in brain and liver tissues.⁴⁻⁶ It is known that the amount of copper in the brain increases with age, and especially in patients with Alzheimer's disease, which is caused by the formation of plaques and neurofibrillary tangles in the temporal lobes of the brain. The plaques are mainly composed of a peptide 39-43 amino acids long, termed the $A\beta$ peptide. Analysis of the plaque shows that it contains many copies of the $A\beta$ peptide in an insoluble oligomeric β -sheet aggregate with high amounts of Cu(II) like a metalloprotein. It may be capable of facilitating the production of reactive oxygen species, which damages cellular components and kills neurons.⁷

An initial idea for treating the disease was to use chelating agents which could bind to and remove Cu(II) in the plaque, thereby breaking up the structure of the plaque into its less toxic components. This approach is called *chelation therapy*. D-Penicillamine, Clioquinol (CQ) and Desferrioxamine are chelating agents that are in or have completed clinical trials for treatment of Alzheimer's disease.

However, there are other diseases caused by lack of copper like Menkes one. The biological origin of Menkes disease is a mutation in the ATP7A gene which forces copper to remain in the cells in the intestinal tract, blocking its passage to

the blood. The lack of copper affects a number of copper-containing enzymes and proteins, including lysyl oxidase, tyrosinase, cytochrome oxidase and dopamine oxidase, which are important for the normal structure and function of bone, skin, hair, blood vessels and the nervous system.^{8,9} The therapeutic approach for treating Menkes disease involves giving the patient a nontoxic copper complex. Since the copper-histidine complex is the main complex found in blood serum, it can be used to treat patient with Menkes disease.

In the interaction with proteins, Cu(II) shows a remarkable affinity for nitrogen atoms of imidazole rings, probably related with the high stability of the complexes this metal with N-coordinating ligands. Knowledge of the complexes formed by N-coordinating ligands and Cu(II) ions is of relevance in understanding the interactions of this ion with biomolecules. Within this framework, many research groups have investigated Cu(II) complexation with mono- and polydentate ligands, such as ammonia, ethylenediamine (en), and phthalocyanine (Pc).¹⁰⁻²⁰

Besides the structure and stabilization energies of different Cu(II) complexes studied, it is interesting to know the structural and dynamics properties of these complexes in aqueous solution. It is a crucial feature since the water is the fluid most similar to biological one. The macromolecular targets in the body exist in an aqueous environment and the drug has to travel through that environment in order to reach its target, so both the drug and the macromolecule are solvated with water molecules before they meet each other. The water molecules surrounding the drug and the target binding site have to be stripped away before the interactions described above can take place. This requires energy, and if the energy required to desolvate both the drug and the binding site is greater than the energy gained by the binding interactions, then the drug may be ineffective.²¹

2. Theoretical study of Pcs in aqueous solution: energetic, structural and dynamic analysis

In the first part of this Thesis we developed an *ab initio* interaction potentials for phthalocyanine (Pc) complexes with water based on quantum chemical calculations. One of the main aspects considered is the partial transferability of the interaction parameters among the complexes studied: H₂Pc, CuPc and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

Phthalocyanines (Pcs) have been recently identified as promising photosensitizers (PSs) for photodynamic therapy (PDT) for treatment of different types of cancer.²²⁻²⁵ However, Pcs are generally known to be insoluble due to their strong tendency to aggregate in aqueous solutions, which can significantly decrease their photosensitizing ability.²⁶⁻²⁹

In order to decrease Pc aggregation and increase their photodynamic activity, apart from metal atoms like Cu²⁺ inserted in the macrocycle center to substitute the two central hydrogen atoms of metal-free phthalocyanine (H₂Pc), several hydrophilic groups like SO₃⁻ have been introduced in the macrocycle periphery obtaining different substituted and soluble metal phthalocyanines (MPcs).^{30,31}

In this case, we have chosen the copper complexes because it is the most common metal phthalocyanine.^{32,33}

The CuPc complex is a macrocyclic conjugated planar molecule formed by four isoindole units, joined by four nitrogen atoms, rendering a unique fully symmetric tetradentate ligand (Figure 1(a)). Although CuPc is a rather large complex, it is quite rigid, probably due to the so-called macrocycle effect. This fact allows us to treat the copper complex as rigid when studying the CuPc-H₂O interaction.

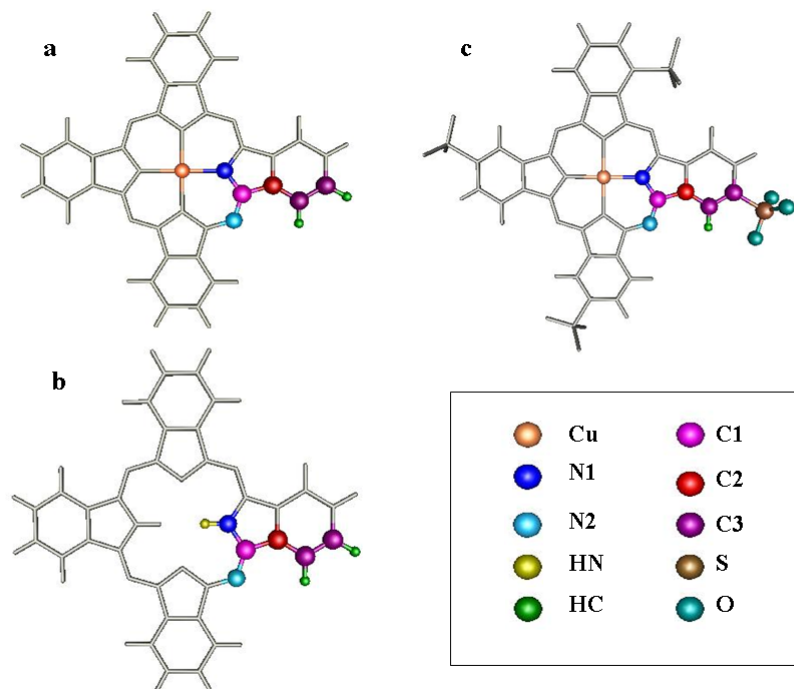


Figure 1: Structure and atomic types employed for the three phthalocyanines studied: (a) CuPc, (b) H₂Pc, y (c) [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

In order to study the effects of Cu²⁺ cation and SO₃⁻ anions in the hydration structure of macrocycle, the metal-free phthalocyanine, H₂Pc, (Figure 1(b)) and the 3,4',4'',4'''-tetrasulphonated derivate of CuPc complex, [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, (Figure 1(c)) have also been investigated.

We have taken advantages of some of the previous strategies developed in the group for defining hydrated ion-water interaction potentials, based on the hydrated ion model, [M(H₂O)_x]ⁿ⁺, and on *ab initio* quantum-mechanical interaction energies.^{34,35,36,37,38} In the current case, the metal cation Cu²⁺ is coordinated to Pc²⁻ macrocycle, interacting with the solvent by means of an *ab initio* MPc-H₂O interaction potentials. Therefore, the role played by the water molecules of the first shell in the metal aquaion, (H₂O)_x, is now played by the macrocycle, Pc²⁻.

Compared to previous pair interaction potentials involving smaller metal ion complexes, the size of the CuPc complex forces now to a much larger exploration

of the PES. Due to the symmetry of the complex, only a quarter of the two hemispheres around the complex has to be sampled.

Figure 2 shows the polar coordinates employed for the surface sampling and Table 1, the ranges and steps employed for the three variables.

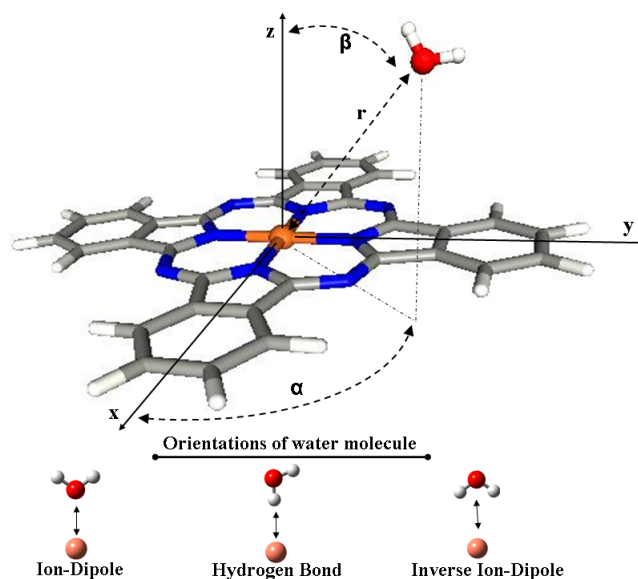


Figure 2: Coordinates and orientations employed in the exploration of the CuPc-H₂O PES.

Table 1: Ranges and steps employed for the three variables in the exploration of the CuPc-H₂O PES.

Variable	Range	Step
r (Å)	1.4 - 7.4	0.1-0.25
α (°)	0 - 45	9
β (°)	0 - 80	10

This systematic prospecting produced more than 2200 single points calculations from which the interaction energies were computed at BHLYP level using 6-31g(d) basis set. Previous works on Cu(II) complexes³⁹ also shows the suitability of this functional when compared with CCSD(T) results. It is worth mentioning that the internal water geometry is kept fixed and consistent with the water model to be employed in the molecular dynamics simulations, i.e., the SPC/E model.⁴⁰

To describe the interaction between the CuPc complex and the solvent during the molecular dynamics simulations the following site-site type analytical

function has been employed:

$$E_{\text{CuPc-H}_2\text{O}} = \sum_i^{\text{sites CuPc}} \sum_j^{\text{sites H}_2\text{O}} A_{ij}^{-Br_{ij}} + \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^8} + \frac{E_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1)$$

Charges present in the electrostatic contribution to the interaction have been obtained by means of the Merz-Kollman procedure^{41,42} at BHLYP/6-31g(d) level. The SPC/E charges have been used for the water atoms.

The fit quality is shown in Figure 3 where the fitted energies are plotted against the *ab initio* interaction energies. A standard deviation of 0.63 kcal/mol is obtained showing the excellent correlation between the quantum chemical information and the analytical function employed to describe the CuPc-solvent interaction.

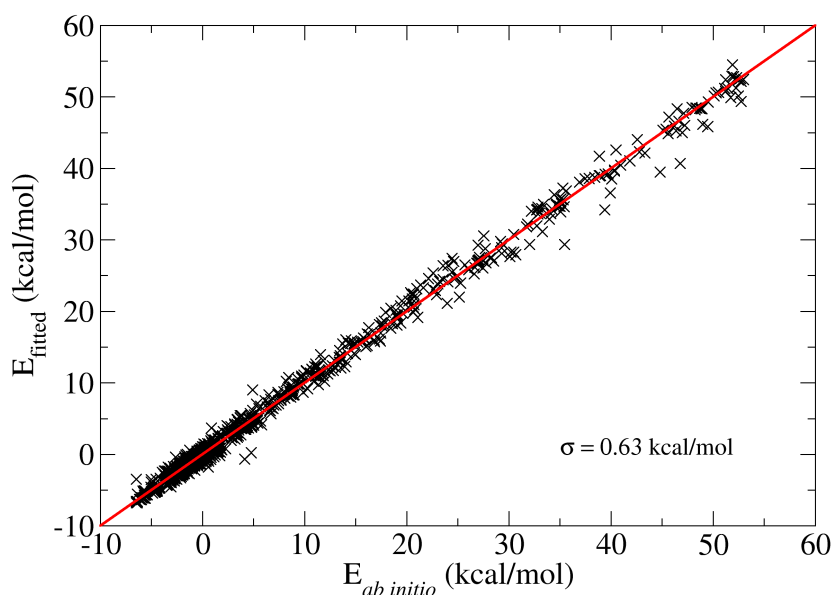


Figure 3: Fitted vs *ab initio* energy for the CuPc-H₂O interaction.

The transferability from the CuPc to the metal-free phthalocyanine (H₂Pc) has been done fitting the short-range coefficients associated to the two hydrogen and the four nitrogen atoms nearest to the center of the complex by performing a PES survey. In the case of the tetrasulphonated copper macrocycle interaction potential, the transition from the CuPc has been done adopting the CHARMM⁴³ Lennard-Jones parameters for S and O atoms of the SO₃[−] units. A difficulty found when introducing the SO₃[−] groups is their ability to rotate. In order to take into account that possibility, a rotational barrier has been introduced by fitting a

torsional potential to the quantum chemical energies obtained when rotating the sulphonate groups.

Molecular dynamics simulations at 300 K were performed with the DLPOLY code⁴⁴ in the canonical ensemble (NVT) using a Nose-Hoover thermostat and periodic boundary conditions. The initial configurations were built with the PACKMOL code⁴⁵ providing cubic boxes in which the length of the box sides are chosen to keep a density of 0.997 g/cm³.

In each of the simulations performed, the box contains a phthalocyanine complex fully solvated. The number of water molecules included were 1398, 1401, and 2085 for CuPc, H₂Pc, and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ system, respectively.

The hydration phenomenon for the considered macrocycle was studied from the energetic, structural and dynamic point of view on the basis of the molecular dynamics simulations results. The ultimate goal is shedding light on the effects that chemical changes cause on their solvation properties.

Table 2 presents the hydration enthalpies for the three systems simulated. Hydration enthalpies for the nonsulphonated complexes are very similar. That fact is in concordance with the experimental results since the two compounds are highly insoluble in water compared to the highly soluble [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ macrocycle that incorporates the water solubilizing sulphonate groups.

Table 2: Hydration energies (kcal/mol) for the three phthalocyanines in solution studied: CuPc, H₂Pc, and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

Complex	ΔE_{hyd}^{300K} (kcal/mol)
CuPc	-60
H ₂ Pc	-51
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	-364

A typical function providing information about the distribution adopted by the solvent around a solute is the radial distribution function⁴⁶ ($g(r)$). Figure 4 shows the radial distribution functions corresponding to the center of the macrocycle - water oxygen pairs obtained for the three studied cases. For the copper complexes, the RDFs represent the g_{Cu-O} distributions due to the position occupied by the ion in the complex. The three distributions show similar, but not exact, patterns.

In all cases a well structured distribution can be observed, even at distances as large as 9 Å. Additionally, the first well defined peaks show intensities below 1. A first peak located at 2.68 Å is found for the Cu-O case. This first shell of oxygen atoms around the copper ion integrates to 1.9 atoms, i.e. almost two water molecules on average are placed in the neighborhood of the metal center. According to the planar character of the macrocycle, they occupy equivalent places but on different sides of the molecular plane.

Well defined peaks, beyond the first shell around the metal center, are found in the Cu-O RDF at 4.2, 6.4 and 8.7-9.6 Å. Whether these peaks define water molecules interacting with other atoms of the macrocycle or belong to bulk water molecules at longer distances of the copper atom is a piece of information not available from that spherically averaged distribution.

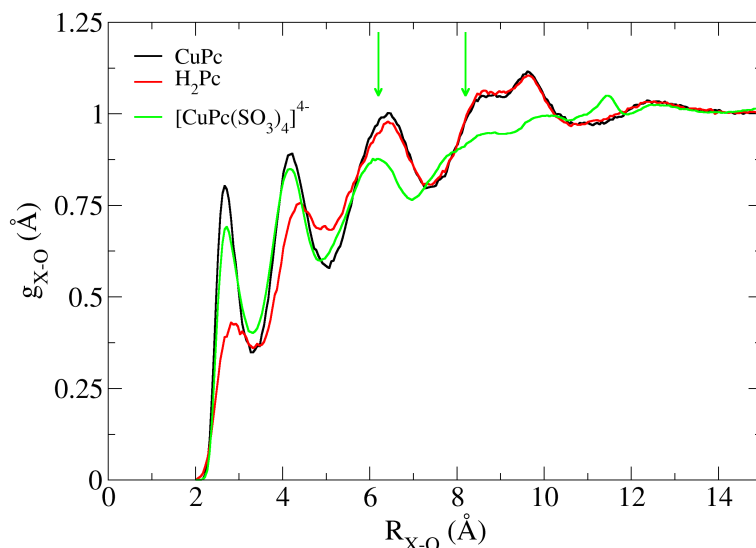


Figure 4: X-O radial distribution functions (X=center of the macrocycle) for CuPc (black line), H₂Pc (red line) and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (green line) in water. Arrows locate the average Cu-S distances in the tetrasulphonated complex.

The global RDFs (Figure 4) are very informative. The distribution for the H₂Pc complex differs for distances below 6.0 Å, while for longer distances both distributions practically match. In the other complex, [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, the situation is simply the opposite: distributions are pretty much the same up to 5.9 Å, while clearly differ for longer distances. In this sense, the free metal Pc and the sulphonated cases exhibit different solvent distributions when compared to the copper phthalocyanine.

An easy way to confirm this interpretation of the global RDFs is to visualize the differences between the spatial distributions of the solvent atoms obtained for each of the complexes and that of the CuPc. Figure 5 shows the SDF-difference for the metal free phthalocyanine. Only those regions in which the CuPc density is significantly higher are visualized. It is clearly confirmed how the substitution of the copper atom by two hydrogen atoms in the center of the macrocycle makes the axial region to be less populated: the integration number for the tiny RDF peak attributed to the first axial water molecules become now 1.1, defining therefore a more labile solvent structure. Partially, this fact is also transmitted to the solvent molecules directly interacting with those waters as indicated by the nearby spots.

In the [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ case, the solvent density for distances to the center of the complex in the region 5.8 Å-10.5 Å is lower than in the case of the CuPc. It is worth recalling that in that range is where the four centers of the sulphonate groups are located: Cu-S distances of 6.2 Å and 8.2 Å for the non-equivalent and

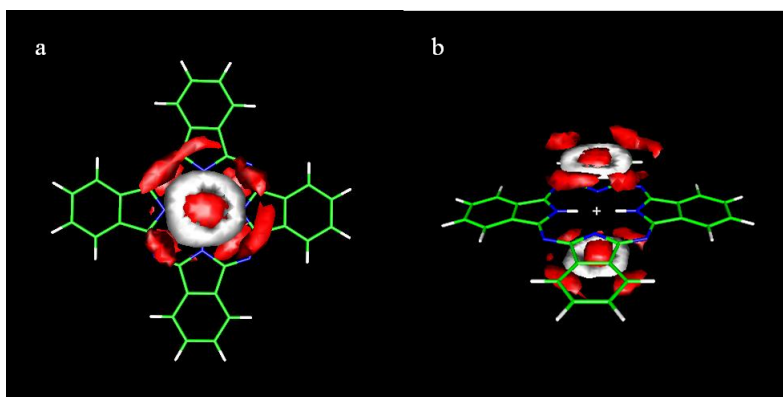


Figure 5: Solvent SDFs-difference between the CuPc and the H₂Pc simulations ($\text{SDF}_{\text{CuPc}} - \text{SDF}_{\text{H}_2\text{Pc}}$). (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.

equivalent sulphonates, respectively (small arrows in Figure 4). It is then easy to understand the decrease of solvent density at those distances. The SDF-difference map for this complex, Figure 6, shows the hydration shell of the sulphonates where solvent density is higher compared to the previous phthalocyanines. In fact, on average, each sulphonate is hydrated by eight water molecules which define the last peak (centered at 11.5 Å) of the global Cu-O RDF. Interestingly Figure 6 shows two different distributions: one for the three equivalent SO_3^- units and a different, and better defined one, for the non-equivalent group.

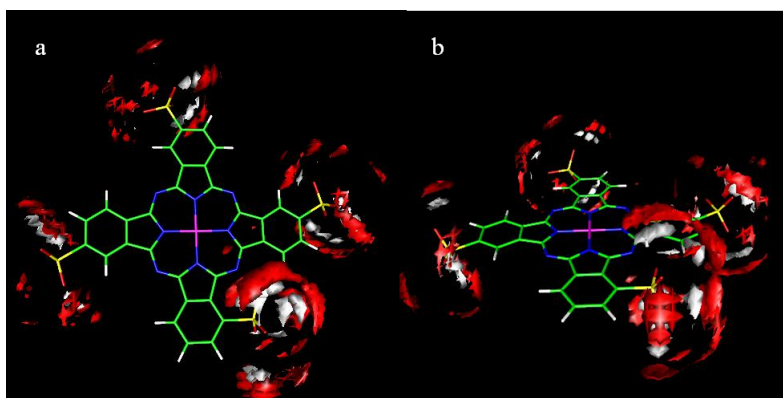


Figure 6: Solvent SDFs-difference between the $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ and the CuPc simulations ($\text{SDF}_{[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}} - \text{SDF}_{\text{CuPc}}$). (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.

In the case of the three equivalent sulphonates (linked to carbon 4 in the isoindol unit), these groups are able to rotate during the simulation, producing a more spherically averaged solvent distribution for the hydration water molecules. In the case of sulphonate group linked to carbon 3, the SDF-difference reflects the more rigid orientation this unit keeps during the whole simulation.

The structural analysis of the surrounding solvent structure for the three compounds does not show as dramatic changes as may be expected from their different solubility character. A dynamics analysis is necessary to determine the main differences between the solvation shells of the three complexes studied. The model used to define the first and second solvation shell is based on the spheroid surface:

$$S_{spheroid} = \left(\frac{x}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 + \left(\frac{z}{c}\right)^2 = \begin{cases} \leq 1 & \text{if the water molecule is inside} \\ > 1 & \text{if the water molecule is outside} \end{cases} \quad (2)$$

The a and b axes are limited by the geometry of the complex. The angular resolved distribution functions in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, of each atomic type of the complex with respect to oxygen atom of the water molecule allowed us to determine the value of c axis. Figure 7 shows the distributions for each atomic type. Therefore, it is possible to define a cutoff distance for the water molecules belonging to the first and second solvation shells, which correspond with $c \leq 4.7$ Å and $c \leq 7.8$ Å respectively.

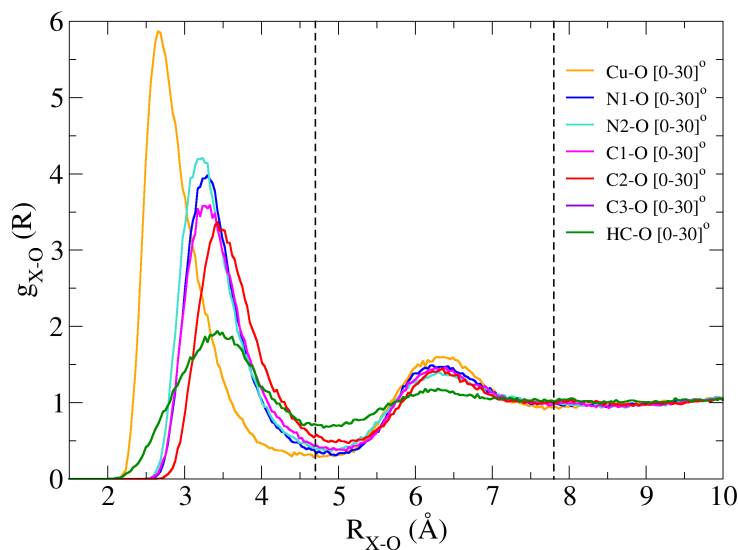


Figure 7: Angular distribution function X-O (X= Cu, N1, N2, C1, C2, C3, HC) in the axial region, $\theta \in [0,30]^\circ$, of each atomic type of the CuPc complex. Dotted line indicates the cut distance of the water molecules belonging to the first or second shells.

Figure 8 depicts a snapshot randomly taken from the simulation of the CuPc complex in water solution and a sketch showing the limits of the first and second hydration shells.

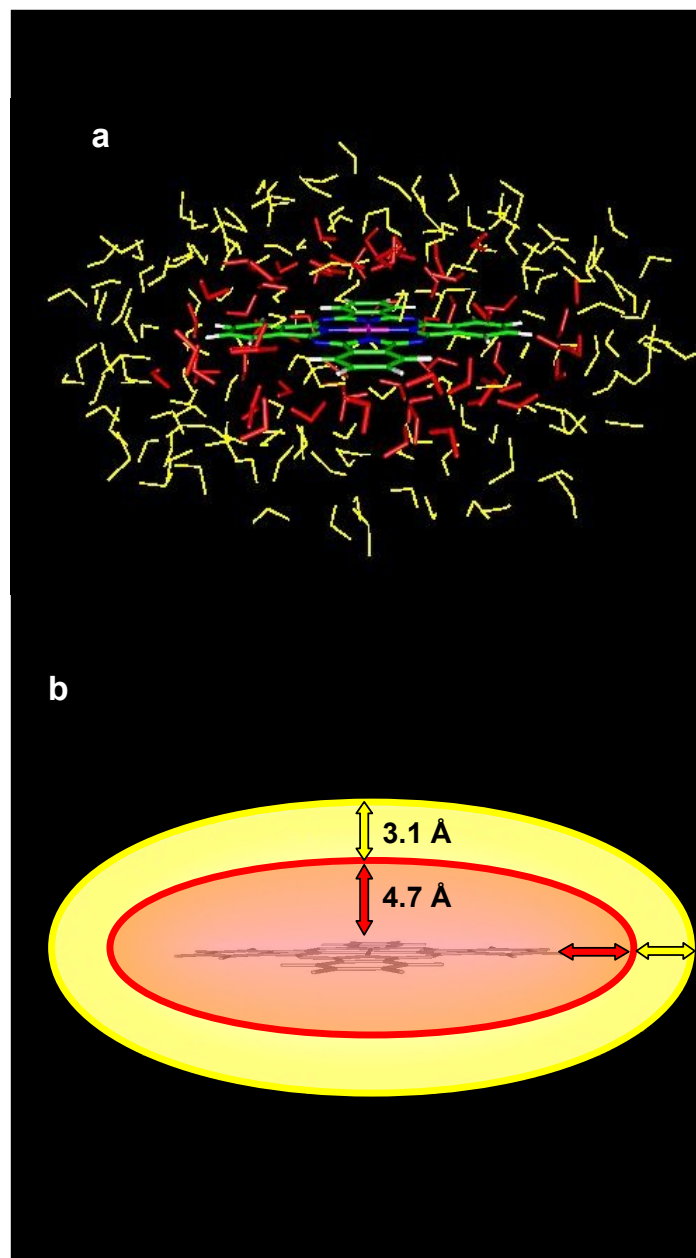


Figure 8: Snapshot taken randomly of the CuPc complex in water solution simulation. (a) Water molecules belonging to the first (red color) and second (yellow color) solvation shells, (b) Sketch of the spheroidal model showing the limits of the first (red spheroid) and second (yellow spheroid) solvation shells.

In order to delimit the water molecules belonging to hydrophilic and hydrophobic region inside the first shell, we defined the axial and peripheral region (Figure 9).

Following the method proposed by Impey et al,⁴⁷ the mean residence time of the water molecules belonging to the different solvation shells was computed (Table 3), letting the t^* parameter range between 0 and 2 ps. MRTs obtained from the simulations for the first and second shells present the same tendency, the water molecules belonging to the second shell are more labile than the water molecules in the first shell.

Table 3: Mean residence times (ps) of water molecules belonging to the first and second solvation shells obtained from the simulations of CuPc, H₂Pc and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ in aqueous solution. The values in parentheses indicate the standard deviation of the results.

System	First shell		Second shell	
	$\tau(t^*=0 \text{ ps})$	$\tau(t^*=2 \text{ ps})$	$\tau(t^*=0 \text{ ps})$	$\tau(t^*=2 \text{ ps})$
CuPc	10.2 (0.4)	29.4 (0.4)	3.4 (0.1)	14.2 (0.1)
H ₂ Pc	9.1 (0.2)	28.0 (0.6)	3.4 (0.1)	14.0 (0.1)
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	11.6 (0.1)	31.5 (0.1)	4.6 (0.1)	16.7 (0.1)

An interesting point is the analysis of the relative order of mobilities for the water molecules in the different shells of the three complexes studied. The translational self-diffusion coefficients of water molecules that belong to the first and second solvation shells and bulk solvent were computed, according to Einstein equation⁴⁶

$$D_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \rangle}{6t} \quad (3)$$

where $\langle |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \rangle$ is the mean square displacement, MSD.

Figure 10 shows the translational self-diffusion coefficients. The water molecules in the first shell move slower than in the second shell. That fact is consistent with the MRT results.

To test the degree of mobility of the water molecules belonging to the hydrophilic and hydrophobic regions inside the first shell, the global and (x, y, z) components of the translational self-diffusion coefficients for axial and peripheral regions were computed (Table 4).

The diffusion of the water molecules in axial and peripheral region are away from the behaviour of bulk water. Thus, the presence of ion Cu(II) in the axial region slows down the mobility of the axial water molecules. The (x, y, z) components of the translational self-diffusion coefficients indicate that the axial water molecules don't move in the z axes in contrast with the water molecules in the peripheral region.

The translational self-diffusion coefficient for the water molecules in the hydration shell of sulphonate groups were also calculated. Its (x, y, z) components values are similar and homogeneous in the case of the three equivalent sulphonate group. However, the non-equivalent one shows (x, y, z) components values slightly different because of steric effects.

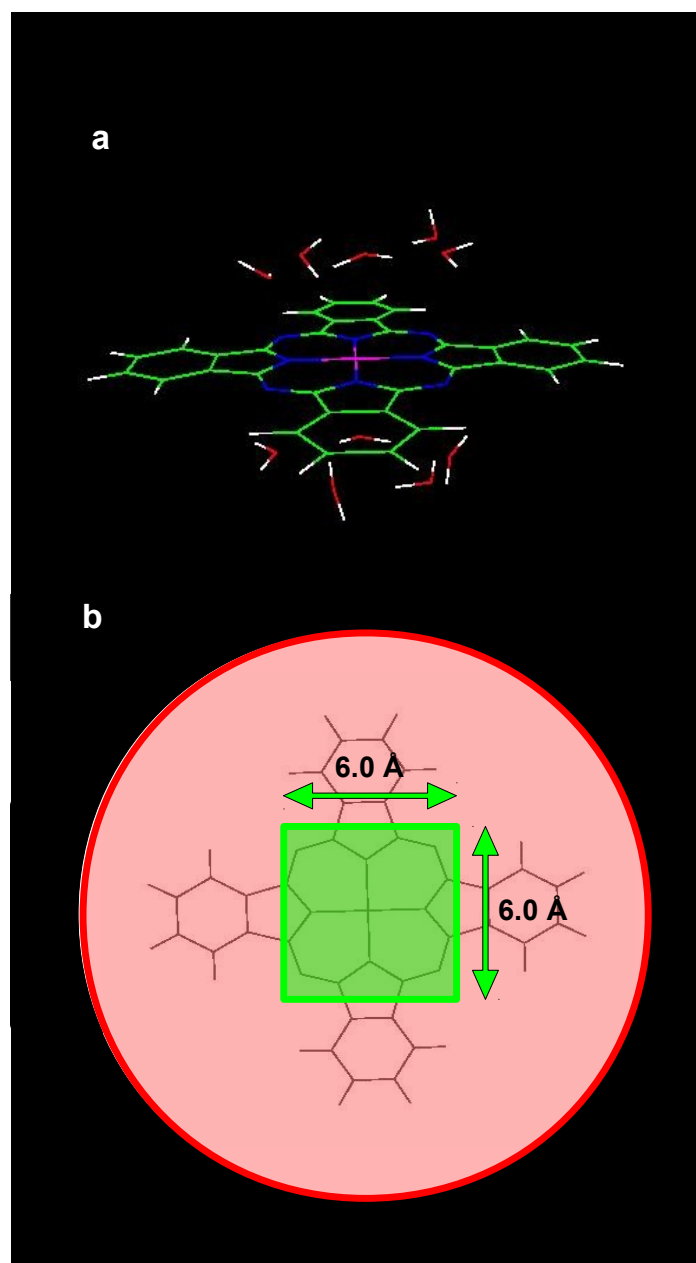


Figura 9: Snapshot taken randomly of the CuPc complex in water solution simulation. (a) First shell water molecules belonging to the axial region, (b) Sketch of the developed model showing the limits of the axial (green square) and peripheral (red circle) region.

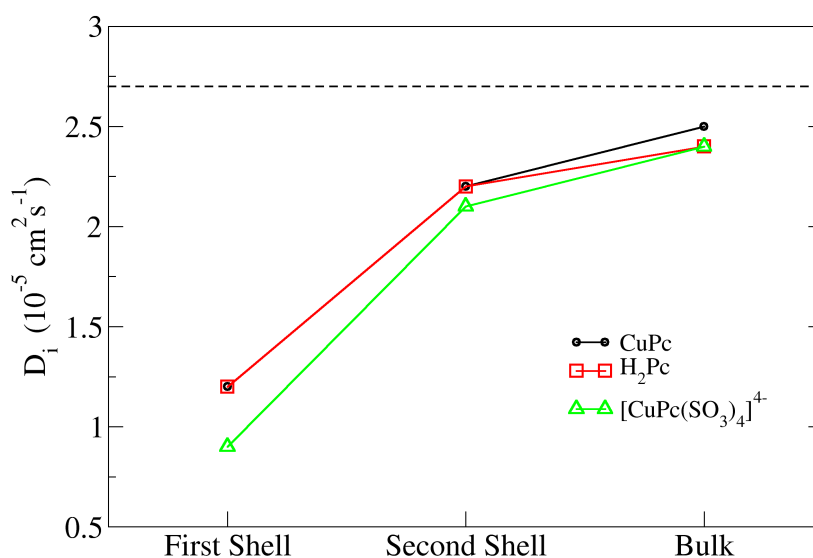


Figure 10: Translational diffusion coefficient, D_i ($10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$), of water molecules belonging to the first and second solvation shells and bulk water obtained from the simulations of CuPc (black circle), H_2Pc (green square) and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (red triangle) complexes in aqueous solution. The black dotted line indicates the translational diffusion coefficient from SPC/E water simulations.

Table 4: Translational diffusion coefficient, D_i ($10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$), of the water molecules belonging to the hydrophilic and hydrophobic regions inside the first shell obtained from the simulations of CuPc, H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ in aqueous solution.

System	Axial region				Peripheral region			
	Global	x	y	z	Global	x	y	z
CuPc	0.6	0.9	0.8	0.0	1.2	1.4	1.4	1.0
H_2Pc	0.9	1.3	1.2	0.1	1.3	1.4	1.4	1.0
$[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$	0.5	0.7	0.7	0.0	1.0	1.1	1.1	0.9

The rotational properties of the hydrate become an additional interesting feature of the dynamics of the solution. They are related to correlation functions,

$$C_{l,i}(t) = \langle P_l(\vec{u}_i(t) \cdot \vec{u}_i(0)) \rangle \quad (4)$$

where P_l is the l th Legendre polynomial and \vec{u}_i is a unit vector that characterizes the orientation of the molecule (Figure 11). $C_{l,i}(t)$ values are computed using a coordinate frame based on the molecule. Reorientational times were obtained by fitting the $C_{l,i}(t)$ functions to a single-exponential form, i.e., $C_{l,i}(t) \sim e^{-t/\tau_{l,i}}$.

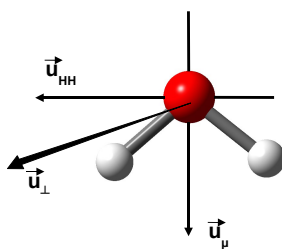


Figure 11: Three inertial axis (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} , \vec{u}_\perp) defined for the orientational water molecule description.

Figure 12 shows the reorientational times, $\tau_{l,i}$, of l -Order ($l = 1$ or 2) for the unit vectors (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} , \vec{u}_\perp) of the water molecules belonging to the first and second shells and bulk water obtained from the simulations of three complexes studied.

The results obtained for the reorientational times confirm us that the water molecules in the first shell present a slower dynamic than in the second shell.

Within the first shell, the values calculated for the water molecules belonging to the axial region for the three complexes studied are twice with the values obtained for the peripheral region. The same behaviour was found for the water molecules in the hydration shell of sulphonated groups for the simulation of $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ in solution.

Apart from the energetic, structural and dynamic analysis of the isolated water molecules in the different trajectories, we carried out a complete study shell-by-shell of the hydrogen bonds formed between two water molecules.

We defined the hydrogen bond from a geometric point of view (Figure 13), according to the two spatial parameters used by Luzar y Chandler, $r_{\text{OO}} \leq 3.5 \text{ \AA}$ and $\alpha_{\text{O-H}\cdots\text{O}} \leq 30^\circ$.^{48,49}

Figure 14 shows the hydrogen bond energy per water molecule computed for the first and second shells and bulk solvent for the three systems studied, all of them being quite similar. The average value obtained for hydrogen bond energy was 4.6 kcal/mol.

Regarding to the hydrogen bond structure, the distribution functions of the two geometric parameters, r_{OO} and $\alpha_{\text{O-H}\cdots\text{O}}$, didn't show any differences for the shells analyzed (Figure 15). However the average number of HB formed per water molecule computed shell-by-shell indicates that 30 % of water molecules

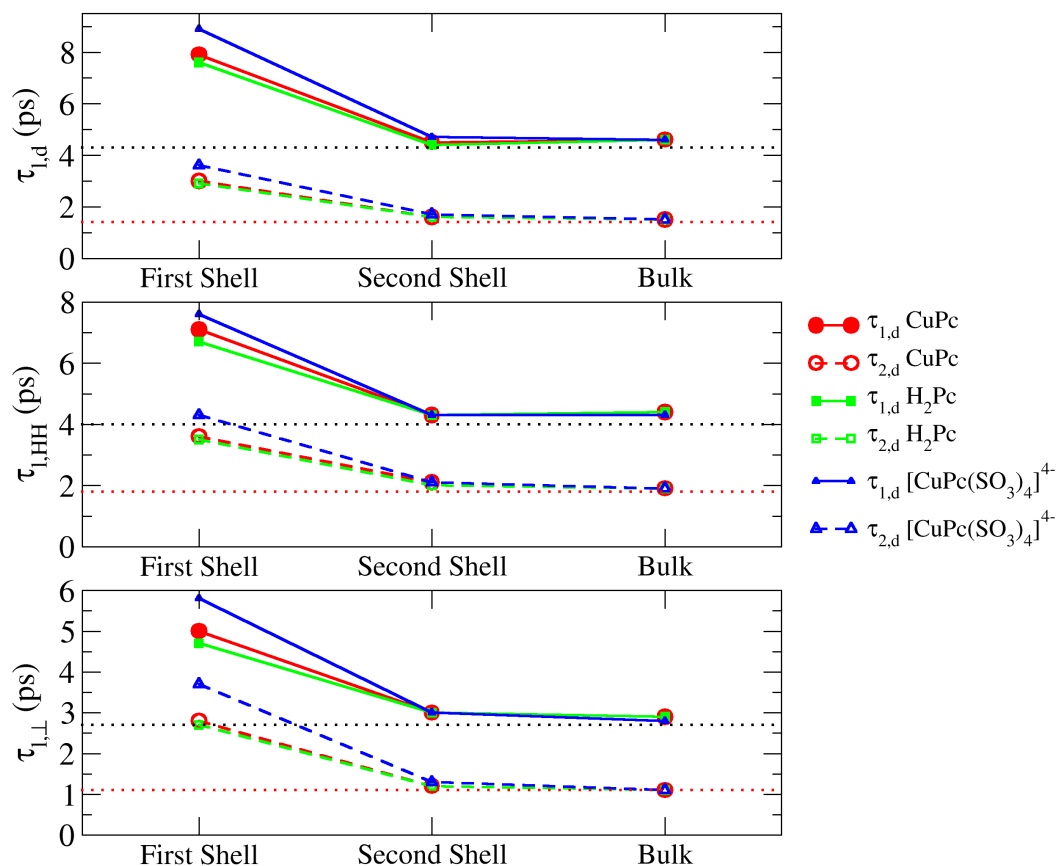


Figure 12: Reorientational times, $\tau_{l,i}$, of l -Order ($l = 1$ or 2) for the unit vectors (\vec{u}_l , \vec{u}_{HH} , \vec{u}_{\perp}) of the water molecules belonging to the first and second shells and bulk water obtained from the simulations of CuPc (red circle), H₂Pc (green square) and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (blue triangle) complexes in aqueous solution. The picture includes the values for 1-Order (black dotted line) and 2-Order (red dotted line) calculated from the SPC/E water simulations.

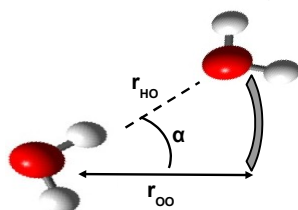


Figure 13: Spatial parameters used to define the hydrogen bond formed between two water molecules.

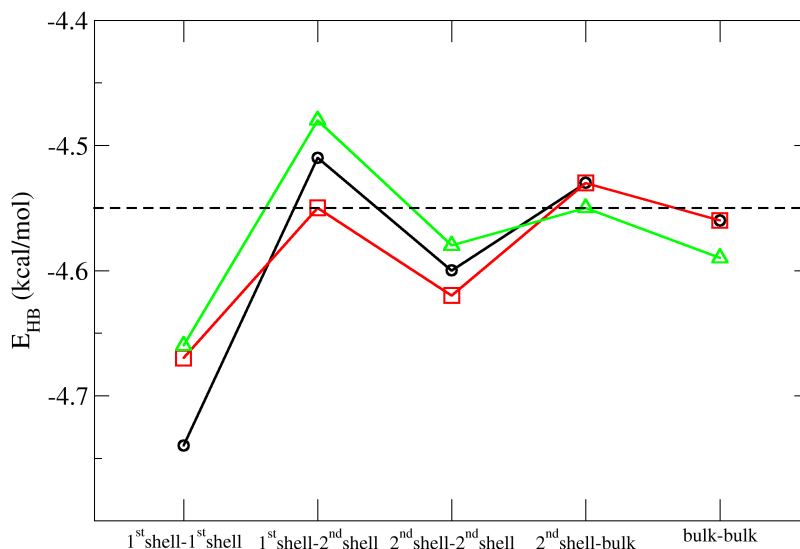


Figure 14: Hydrogen bond energy per water molecule, E_{HB} (Kcal/mol), for the first and second shell and bulk water obtained from simulations of CuPc (black circle), H₂Pc (red square) and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (green triangle) complexes in aqueous solution. The black dotted line indicates the value calculated for SPC/E water simulations.

in first shell form two hydrogen bonds due to the steric constraints imposed by the complex. Therefore, these water molecules present two vacant site in their tetrahedral coordination behaviour.

In order to study the dynamics of hydrogen bond, we computed the hydrogen bond lifetimes using the interrupted model, so if the HB break and re-form, it is possible to analyze HB lifetimes by defining a binary function $h(t)$, which is 1 when a hydrogen bond is present and 0 otherwise. In the terminology of Luzar,⁵⁰ it is necessary to define the autocorrelation function $C(t)$ of $h(t)$, which by design is insensitive to the saving frequency of the simulation.

$$C(t) = \frac{\langle h(0)h(t) \rangle}{\langle h \rangle} \quad (5)$$

The autocorrelation function measures the probability that a HB is present at time t given the presence of the HB at time zero, essentially measuring the structural relaxation of hydrogen bonds. The associated relaxation time for the hydrogen bonds can be calculated using a single-exponential function $C(t) \sim e^{-t/\tau}$.

Figure 16 shows the autocorrelation functions $C(t)$ shell-by-shell calculated from simulation of CuPc in aqueous solution. The relaxation time values, τ , for

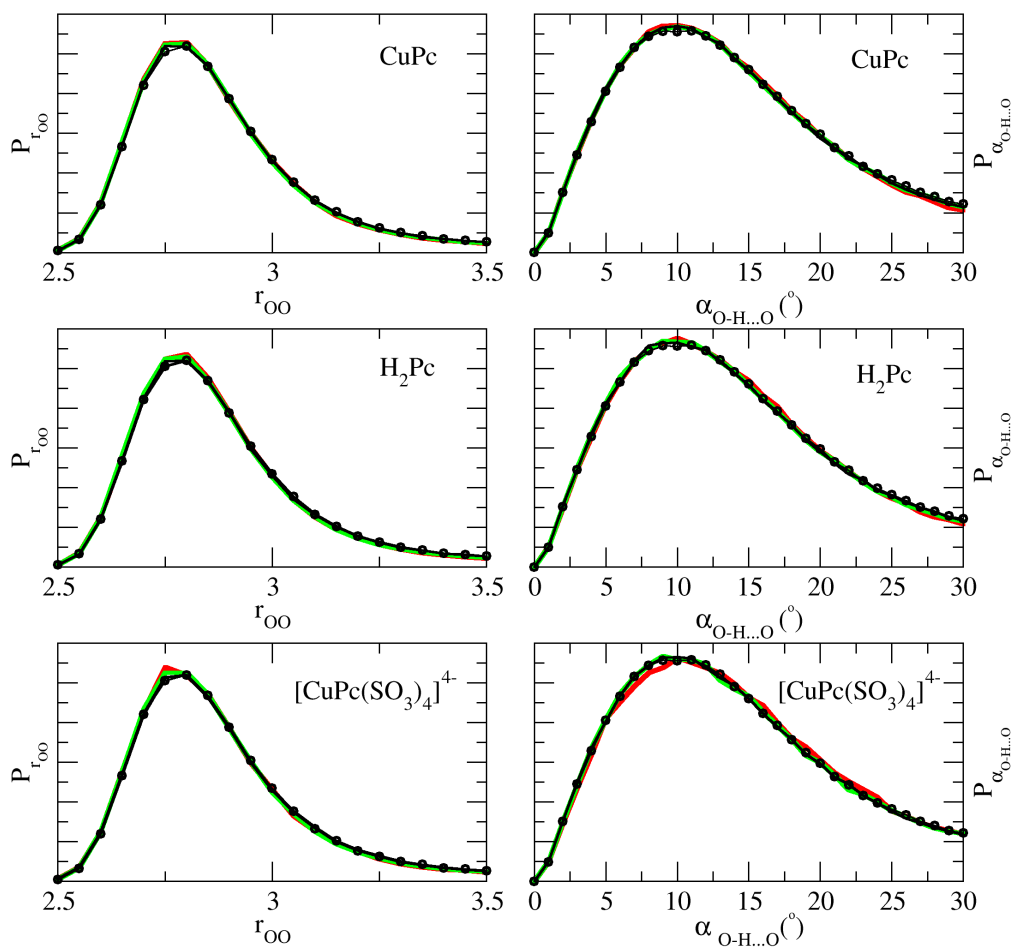


Figure 15: Distribution functions of the geometric parameters, r_{OO} and $\alpha_{O-H...O}$, for the water molecules belonging to the first shell (red line), second shell (green line) and bulk water (black line) obtained from simulations of CuPc, H₂Pc and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ complexes in aqueous solution. The black circles describe the distribution function computed from SPC/E water simulation.

the three system studied of Table 5 indicate that the relaxation time of HB for 1st shell-1st shell is one order of magnitude larger than the value characterizing hydrogen bonds involving other shells. That fact is consistent with the dynamic results obtained for isolated water molecules.

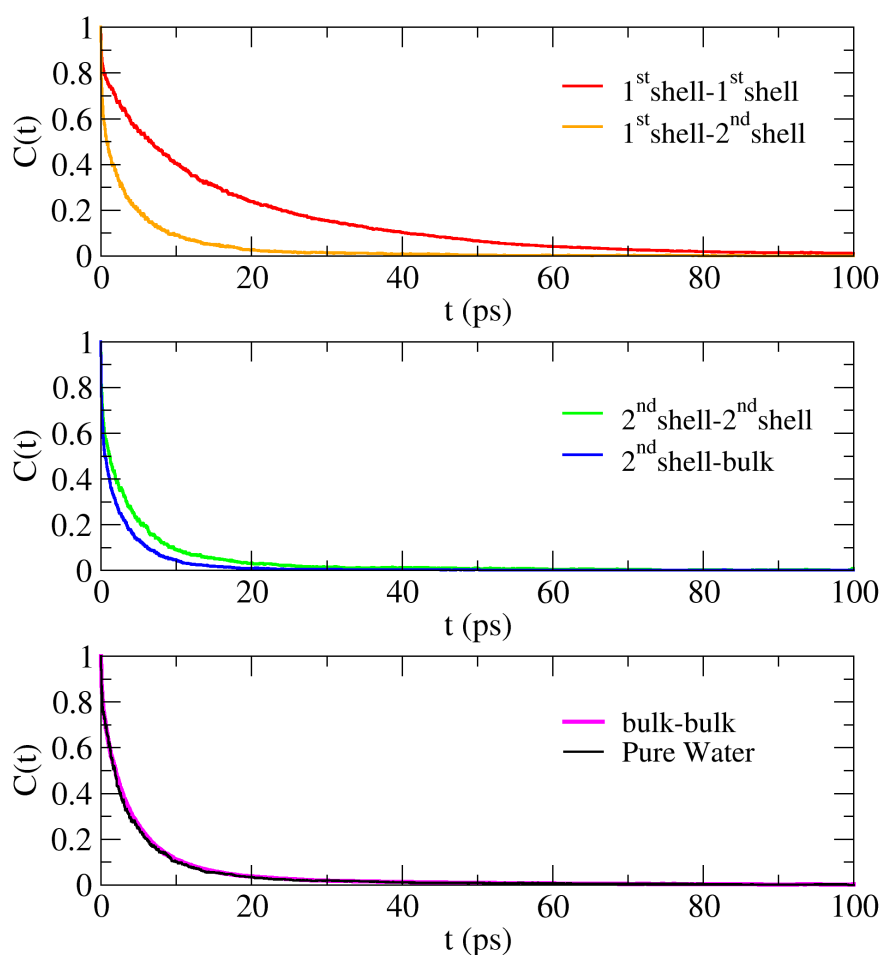


Figure 16: Autocorrelation functions, $C(t)$, for hydrogen bonds formed between two water molecules belonging to 1st shell-1st shell (red line), 1st shell-2nd shell (orange line), 2nd shell-2nd shell (green line), 2nd shell-bulk (blue line) and bulk-bulk (pink line) calculated from simulation of CuPc complex in aqueous solution.

Table 5: Relaxation times, τ (ps), for hydrogen bonds formed between two water molecules belonging to 1st shell-1st shell, 1st shell-2nd shell, 2nd shell-2nd shell, 2nd shell-bulk and bulk-bulk calculated from simulation of CuPc, H₂Pc and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ complex in aqueous solution. The values in parenthesis indicate the standard deviation of the results.

System	CuPc	H ₂ Pc	$[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$
1 st shell-1 st shell	14.0 (0.7)	12.4 (0.5)	16.9 (1.1)
1 st shell-2 nd shell	3.4 (0.2)	2.9 (0.1)	3.7 (0.1)
2 nd shell-2 nd shell	3.9 (0.1)	3.7 (0.2)	3.9 (0.1)
2 nd shell-bulk	2.2 (0.1)	2.1 (0.1)	2.5 (0.1)
bulk-bulk	4.5 (0.1)	4.5 (0.1)	4.6 (0.1)

3. Hydration of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex: from *ab initio* to classical Molecular Dynamics

In the second part of this Thesis we carried out *ab initio* Molecular Dynamics simulations of the system $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ -H₂O and developed a flexible classical potential based on quantum chemical calculations with the aim to study the structural and dynamic properties of the complex in solution and its hydration shell.

The stability of bis(ethylenediamine)copper(II) complex, $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, was studied in the fifties, since it is a representative example of the so-called chelate effect in amine complexes.

Bjerrum was the first research who compared the stabilities of ethylenediamine complexes with the stabilities of similar ammonia complexes in 1941.⁵¹ However, lack of sufficient structural data of the studied systems, prevented Bjerrum from reaching definite conclusions about the relative roles of enthalpy and entropy in the chelate effect.

Later, enthalpy and entropy data for the formation of amine complexes were published,^{52,53} and Cotton and Harris,⁵⁴ in 1955, suggested that the origin of chelate effect was primarily due to differences in the entropy on formation of the chelate.

Regarding the structure of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex, in 1983 Sano⁵⁵ and Ohtaki⁵⁶ obtained the experimental EXAFS and X-ray diffraction spectra of a aqueous solution containing the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex. Based on the EXAFS analysis, Sano described the symmetry of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ compound as a square-planar complex and determined that the value for the distance between the Cu(II) metal and the N atoms of its first coordination shell was 2.03 Å. However, Ohtaki concluded that the complex presented a distorted octahedral structure based on the Jahn-Teller effect, since the analysis of the X-ray scattering data of the solution showed that the N atoms of the two ethylenediamine ligands coordinated to the central metal ion at the distance of 1.93 Å and two water molecules were located at 2.92 Å above and below the molecular plane of the complex.

In order to shed light on the structure of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in solution, others researchs analyzed the experimental EXAFS spectrum of this complex, reaching different conclusions. In 1993, Inada et col.⁵⁷ determined that the coordi-

nation distance of the water molecules was 2.36 Å, thus it presented a distorted octahedral structure. One decade later, Carrera and col.¹⁰ concluded that the axial distance of water molecules obtained from EXAFS spectrum were so large, 3.4 Å, that the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ compound should be described as a square-planar complex.

The lack of consistent results for describing the structure of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex from experimental EXAFS spectrum forced us to carry out a theoretical study. The size of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ system (Figure 17), so much smaller than CuPc-H₂O one, allowed us to study the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and in aqueous solution by Ab Initio Molecular Dynamics.

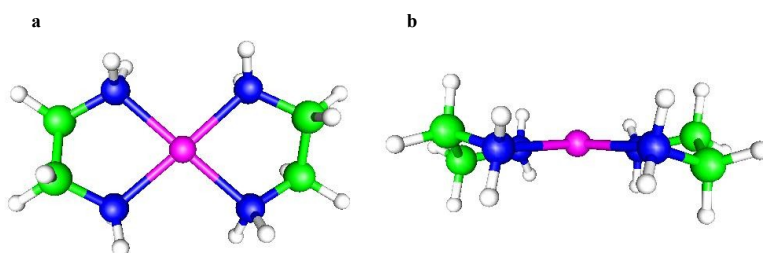


Figure 17: Structure of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex. (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.

Ab Initio Molecular Dynamics simulations were performed with CASTEP^{58,59} code using plane waves with a cutoff energy of 410 eV. Table 6 shows the details of functional, temperature, length of the box side and simulation time used for the simulated systems.

Table 6: Destails of functional, temperature, length of the box side and simulation time used for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ system simulated by ab initio Molecular Dynamics.

System	Functional	T (K)	L_{box} (Å)	t_{sim} (ps)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	PBE	350	13.93	35
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	PBE-D	300	13.93	31
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	PBE	350	13.0	27
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	PBE-D	300	13.0	22.5
80 H ₂ O	PBE	350	13.83	23
80 H ₂ O	PBE-D	300	13.58	37

Each system was simulated using the generalized gradient functional PBE^{60,61} and its version including the dispersion correction proposed by Tkatchenko y Scheffler known as PBE-D.^{59,62,63} All ab initio simulations were performed in the canonical ensemble (NVT) using a Hoover-Langevin thermostat.⁶⁴

The hydration phenomenon for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex was studied from the energetic and structural point of view.

Table 7 presents the hydration enthalpies for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ system obtained from simulations using the PBE and PBE-D functionals. The results calculated

using both functionals are very similar, therefore the hydration enthalpy calculation is insensitive to the functional.

Table 7: Hydration enthalpies for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$ system obtained from simulations using the PBE and PBE-D functionals. Values in parenthesis indicate the standard deviation.

Functional	ΔE_{hyd} (kcal/mol)
PBE	-216 (25)
PBE-D	-223 (16)

In order to study the hydration structure of the complex in solution, the radial distribution function ($g(r)$) was used. Figures 18 and 19 show the radial distribution functions corresponding to Cu-O and Cu-H, respectively, obtained from the simulations using the PBE and PBE-D functionals.

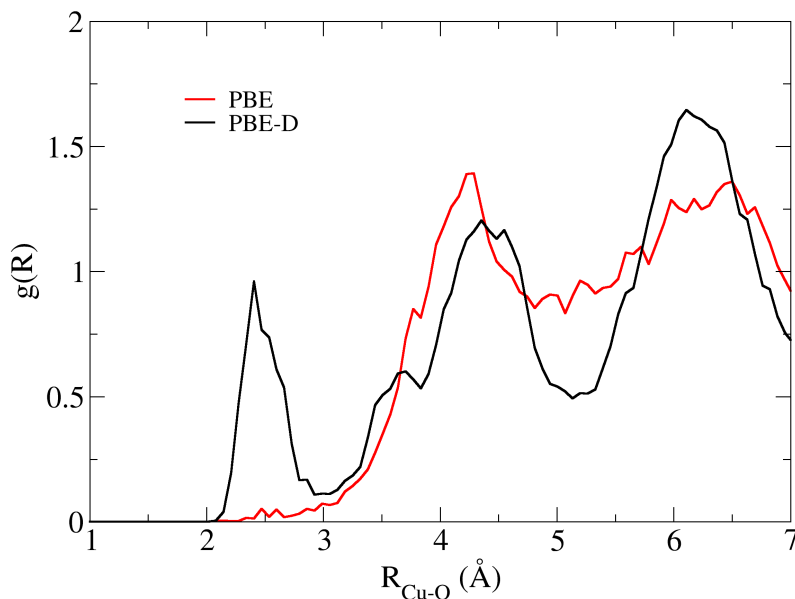


Figure 18: Cu-O radial distribution function for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution obtained from the simulations using the PBE and PBE-D functionals.

The main difference between the RDFs obtained from the simulations using both functionals is the absence of the first Cu-O and Cu-H peak for the trajectory without dispersion.

The first peak located at 2.41 Å for the Cu-O RDF using PBE-D functional integrates to one oxygen atom, therefore one water molecule is coordinated to the

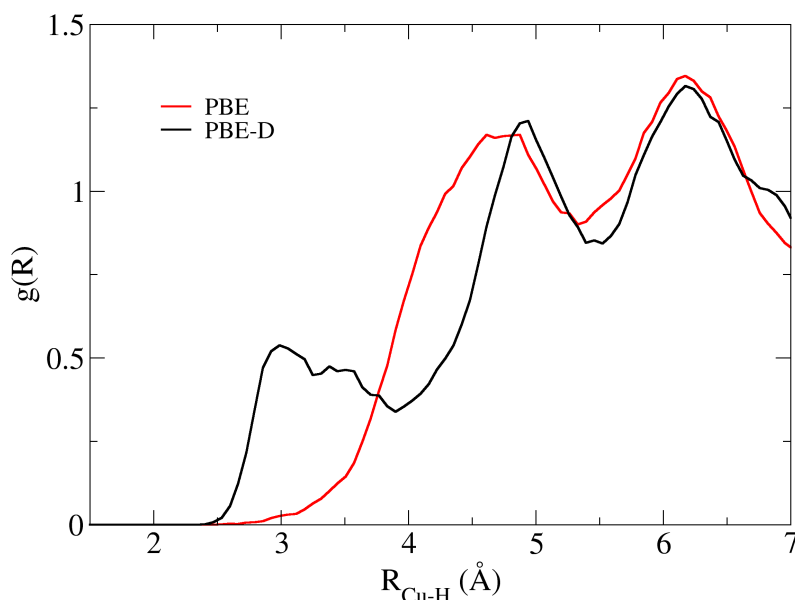


Figure 19: Cu-H radial distribution function for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution obtained from the simulations using the PBE and PBE-D functionals.

Cu atom. According to the molecular plane defining the N atoms of the complex, it is placed at one of the two available axial positions.

In the Cu-H RDF using PBE-D functional, it is possible to observe a first broad peak with two maximums, one at 2.92 Å and other at 3.49 Å, which integrate to two and three hydrogen atoms, respectively. That fact indicate that the second peak for Cu-O RDF at 3.61 Å that integrates to one oxygen atom belongs to another axial water molecule.

The second axial water molecules is placed on the other side of the molecular plane in accordance with the angular resolved Cu-O distribution functions in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, obtained for each hemisphere defining by the molecular plane (Figure 20).

To complete the description of hydration structure, the N-O and C-O RDFs were calculated (Figure 21).

The RDFs centered on the N and O atoms show a differential behaviour between the water molecules around of the amine groups (NH_2) and methylene groups (CH_2). The amine groups (NH_2) present a well defined hydration shell due to the hydrogen bonds interactions formed between the oxygen atom of the water molecule and the hydrogen atoms of the amine groups. In the case of PBE functional, the hydration shell of the amine groups is better defined since they form lineal hydrogen bonds. However, the methylene groups (CH_2) define a

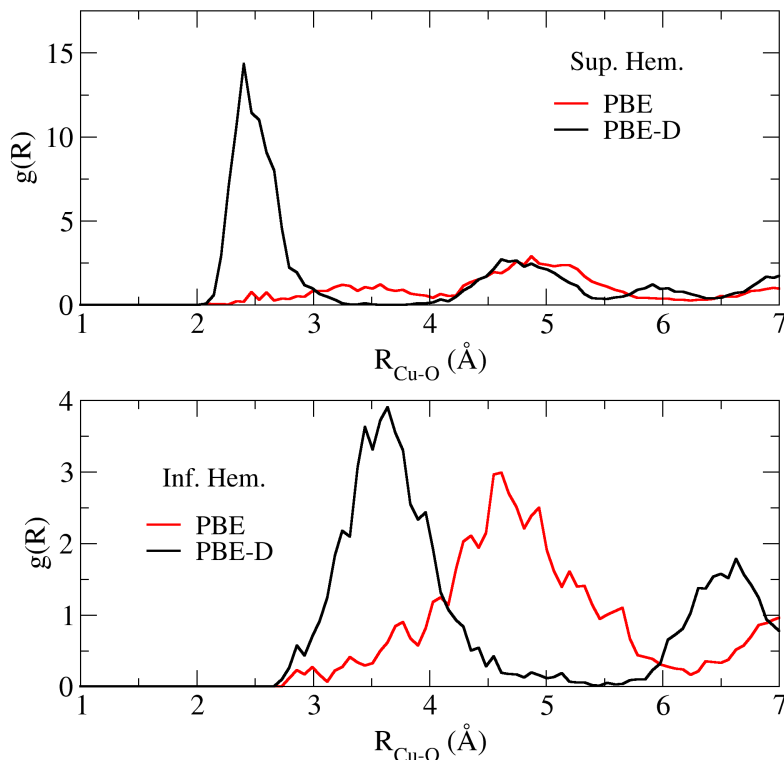


Figure 20: Angular resolved Cu-O distribution function in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, for each hemisphere obtained from the simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution using the PBE and PBE-D functionals.

hydrophobic barrier at ca. 3 Å, from which we only find bulk water.

In order to understand the quantum origin of the different axial hydration found in the simulations using the PBE and PBE-D functionals, we carried out the geometry optimization of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex plus two symmetric axial water molecules using both functionals (Figure 22). Whereas the PBE structure shows a clear ability of the amine groups to move the original axial water molecules and form hydrogen bond interactions with them, the PBE-D structure presents a intermediate behaviour since one water molecule is fixed in the axial region and the other one is moved towards two amine groups to form hydrogen bonds of type bridge.

In addition to our hydration structure study, we analyzed the pyramidalization dynamics of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and aqueous solution.

Figure 23 shows the evolution of complementary pyramidalization angle, X-Cu-Z, X being the intermediate position between two N atoms of a ethylenediamine ligand and Z the position of a point in the perpendicular z axis to the molecular *xy* plane defining the four N atoms of the complex.

The results indicate that the PBE functional doesn't alter the dynamics of

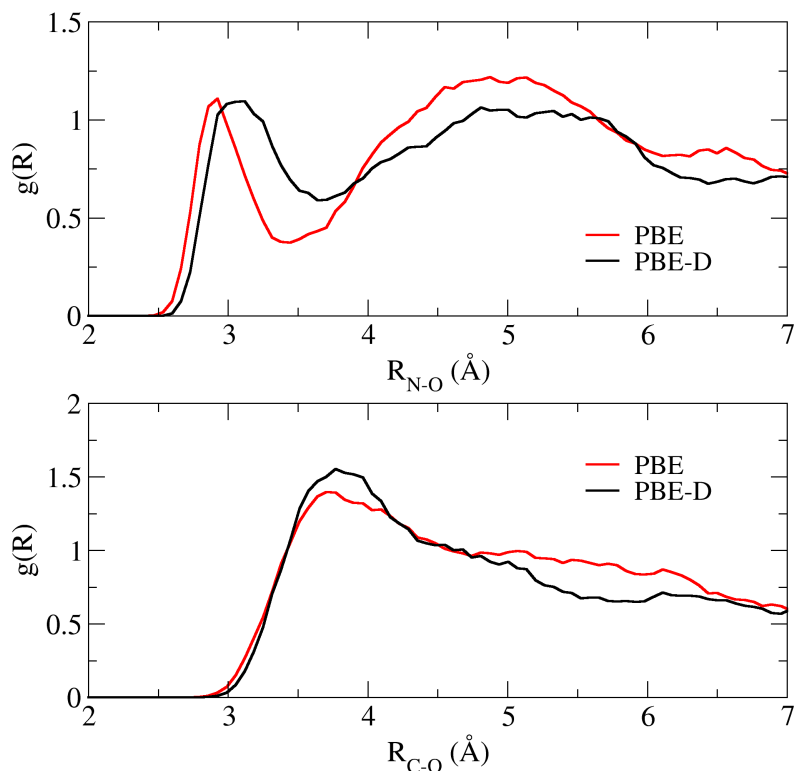


Figure 21: N-O and C-O radial distribution function obtained from the simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution using the PBE and PBE-D functionals.

pyramidalization of the complex when it goes from gas phase to aqueous solution, presenting in both cases an average pyramidalization angle equal to 172° . However, the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex shows a different behaviour when the PBE-D functional is used since the average value of pyramidalization angle changes from 173° (gas phase) to 169° (aqueous solution) as well as presents a inversion frequency in solution smaller than in gas phase (Table 8).

Table 8: Mean residence time (fs) of pyramidalization angle in each hemisphere of the molecular plane of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex obtained from the simulations of the complex in gas phase and aqueous solution using the functionals PBE and PBE-D.

	PBE		PBE-D	
	Sup. Hem.	Inf. Hem.	Sup. Hem.	Inf. Hem.
Gas phase	90.7	74.1	113.4	91.2
Aqueous solution	125.5	76.3	58.6	487.8

According to the inversion frequency of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous

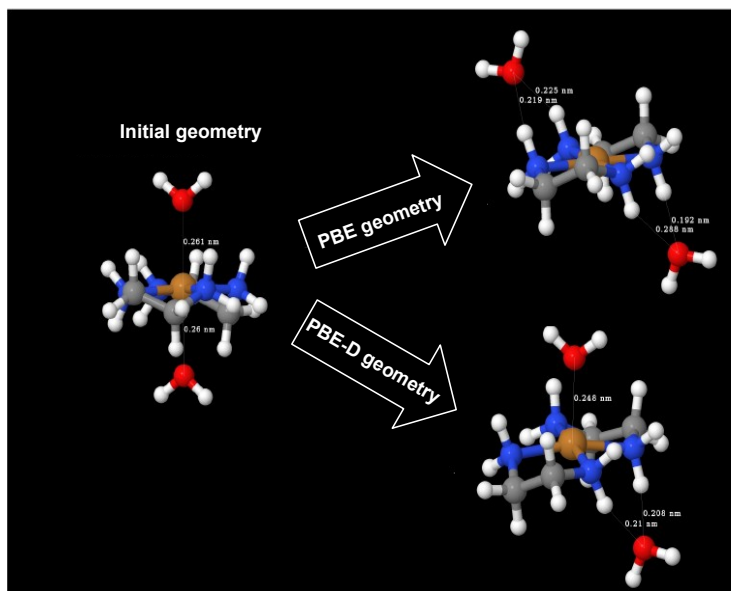


Figure 22: Geometry optimization of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex plus two symmetric axial water molecules using the PBE and PBE-D functionals.

solution obtained with both functionals, it is possible to define the pyramidalization of the complex as a dynamic distortion when the PBE functional is used or as a static distortion in the case of PBE-D.

Taking into account the expensive computational cost of the *ab initio* molecular dynamics simulations performed, it is interesting the development of a flexible classical model for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution that allowed us to carry out classical molecular dynamics simulations and study the hydration structure and pyramidalization of the complex during longer time windows.

In order to develop an *ab initio* interaction potential for the system $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ - H_2O based on quantum chemical calculations we took advantages of the previous study in the CuPc case. In the current case, the complex present a smaller size than CuPc. That fact allowed that all quantum chemical calculations were computed at MP2 level using the MDF⁶⁵ pseudopotential supplemented with a set of *f* functions (polarization) for Cu combined a AUG-cc-pVDZ basis set for N, C and H.

On the other hand, the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex is rather flexible, as desmotrated by *ab initio* simulations. Therefore, it would be desirable the development of intra and intermolecular interaction potentials.

The flexible intramolecular potential was based on the normal modes of the complex: two flexion modes (torsion and out-plane, Figure 24) and three tension modes (symmetric, cis-antisymmetric and trans-antisymmetric, Figures 25 and 26).

Table 9 shows the ranges and steps employed for the five normal modes

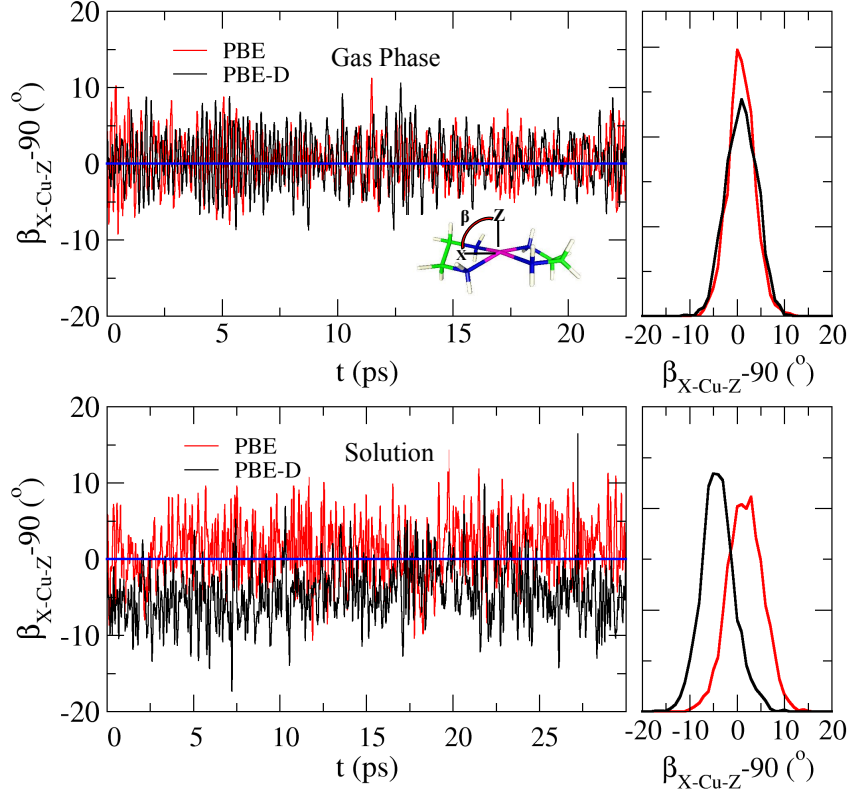


Figure 23: Evolution and distribution of complementary pyramidalization angle, X-Cu-Z, of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and aqueous solution obtained from simulations using the PBE and PBE-D functionals.

selected for reproducing the flexibility of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex. This sampling produced more than 200 single points calculations from which the deformation energies were computed taking into account the reference energy of the optimized complex (Equation 6).

$$E_{Def} = E_{([\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+})_{def}} - E_{([\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+})_{opt}} \quad (6)$$

To describe the flexibility of the complex according to the selected normal modes, the following analytical function was fitted:

$$\begin{aligned} E_{def} = & \frac{1}{2}k_r(r - r_0)^2 + \frac{1}{2}k_\alpha(\alpha - \alpha_0)^2 + \frac{1}{2}k_\beta(\beta - \beta_0)^2 \\ & + \frac{1}{2}k_\gamma(\gamma - \gamma_0)^2 + \frac{1}{2}k_\delta(\delta - \delta_0)^2 \end{aligned} \quad (7)$$

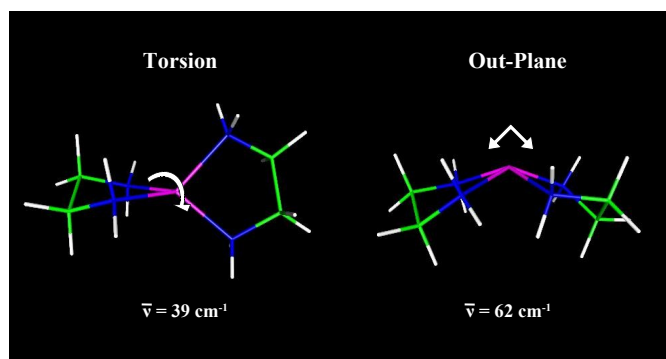


Figure 24: Normal modes of flexion: torsion (left) and out-plane (right).

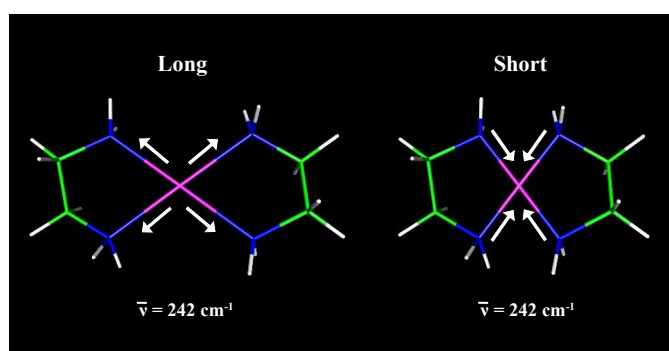


Figure 25: Normal modes of symmetric tension: long (left) and short (right).

Figure 27 shows the bond and angle parameters used in the intramolecular analytical function (Equation 7), where X is the intermediate position between the N atoms of a ethylenediamine ligand.

The fit quality is shown in Figure 28 where the fitted energies are plotted against the *ab initio* interaction energies.

To describe the flexibility of the ethylenediamine ligands of the complex the OPLS^{66,67} force field parameters of bond, angle and dihedral were adopted.

In order to develop the intermolecular interaction potentials for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}$ system, we followed the strategy used in the CuPc case for prospecting of the PES. In the current case, due to the D_2 symmetry of the complex, only half of the two hemispheres around the complex was sampled. The systematic study was done taking as coordinate origin, apart from Cu(II) ion (Figure 29), a N atom of the complex because of the importance of the hydrogen bond interaction involving the NH_2 groups and described in the previous *ab initio* study. Table 10 shows the ranges and steps employed for the three variables.

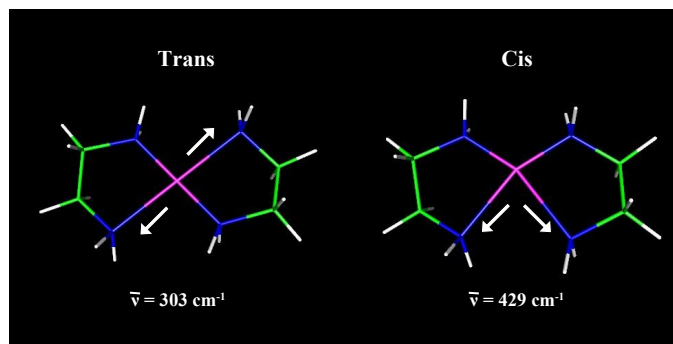


Figure 26: Normal modes of antisymmetric tension: trans (left) and cis (right).

Table 9: Ranges and steps employed for the five normal modes selected (torsion, out-plane, symmetric tension and trans, cis-antisymmetric tension) for reproducing the flexibility of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.

Normal Mode	Range	Step
Torsion	$[90-180]^\circ$	1°
Out-Plane	$[130-180]^\circ$	1°
Simmetric Tension	$[1.70-2.30] \text{ \AA}$	0.01 \AA
Trans-Antisymmetric Tension	$[1.70-2.00] \text{ \AA}$	0.01 \AA
Cis-Antisymmetric Tension	$[1.70-2.00] \text{ \AA}$	0.01 \AA

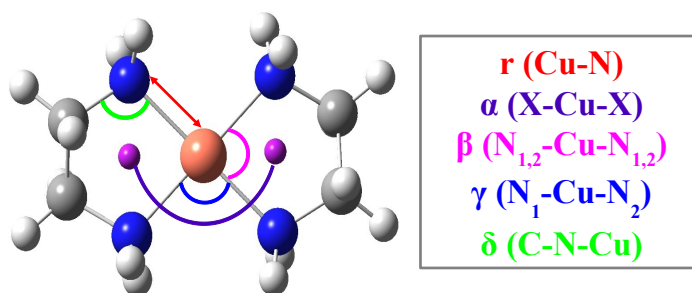


Figure 27: Parameters of bond (r) and angles (α , β , γ y δ) employed in the intramolecular analytical function of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.

The interaction energies computed for the 6500 single points calculations were fitted to a site-site type analytical function (Equation 8) for describing the interaction between the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex and the solvent during the molecular

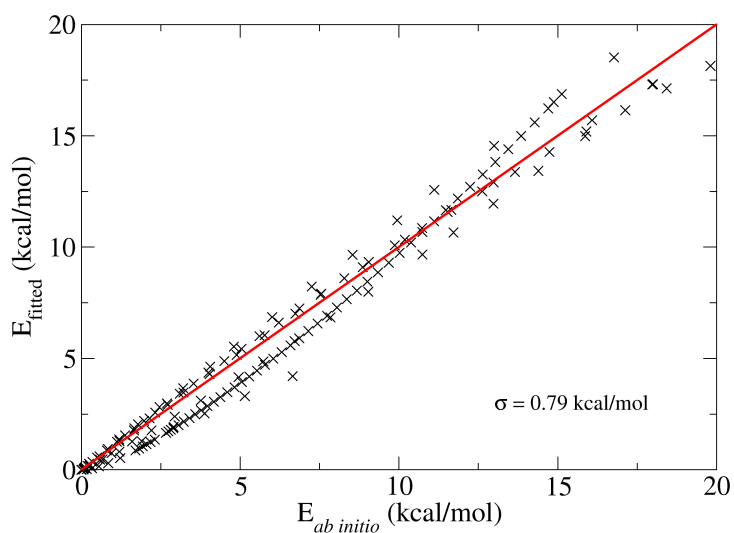


Figure 28: Fitted vs *ab initio* energy for describing the flexibility of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.

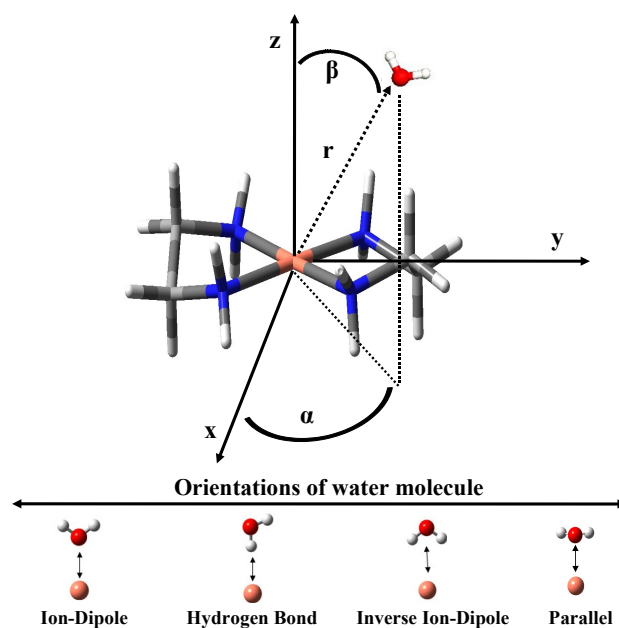


Figure 29: Coordinates and orientations employed in the exploration of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ - H_2O PES.

Table 10: Ranges and steps employed for the three variables in the exploration of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ PES taking as coordinate origin the Cu(II) ion and a N atom of the complex.

Variable	Cu (0,0,0)		N (0,0,0)	
	Range	Step	Range	Step
r (Å)	1.5 - 6.0	0.1-0.25	3.0 - 5.5	0.25
α (°)	0 - 90	10	0 - 360	40
β (°)	0 - 80	10	0-80	20

dynamics simulations. In this case, the charges of the complex atoms were obtained by means of the Merz-Kollman procedure^{41,42} at MP2/MDF+1f(Cu),AUG-cc-pVDZ(N,C,H) level and the SPC/E charges were used for the water atoms.

$$E_{[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}} = \sum_i^{\text{sites } [\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}} \sum_j^{\text{sites } \text{H}_2\text{O}} A_{ij}^{-Br_{ij}} + \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^8} + \frac{E_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (8)$$

Figure 30 shows the fit quality. A standard deviation of 3.7 kcal/mol is obtained showing the good correlation between the quantum chemical information and the analytical function employed.

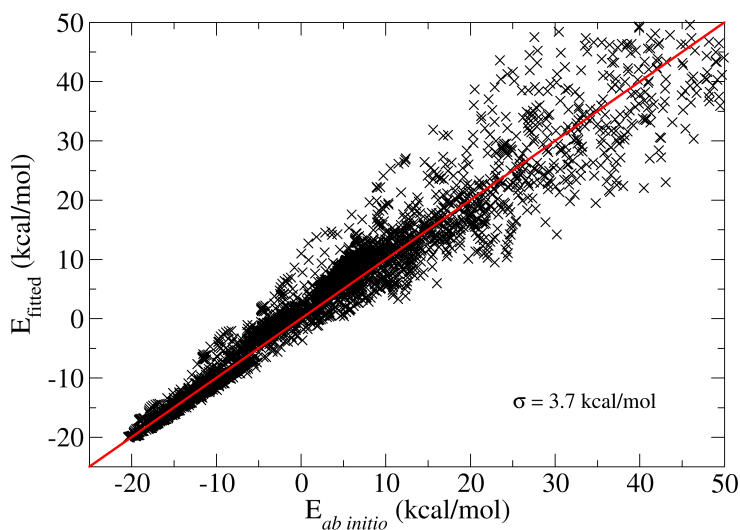


Figure 30: Fitted vs ab initio energy for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ interaction.

With the aim of checking the goodness of the intra and intermolecular interaction potentials developed with respect to the *ab initio* results, we compared the deformation energies used for describing the flexibility of the complex (Figures 31, 32 and 33) as well as the interaction energies of the complex with a water molecule in the different orientations obtained of the PES exploration (Figures 34, 35 and 36) at three levels of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

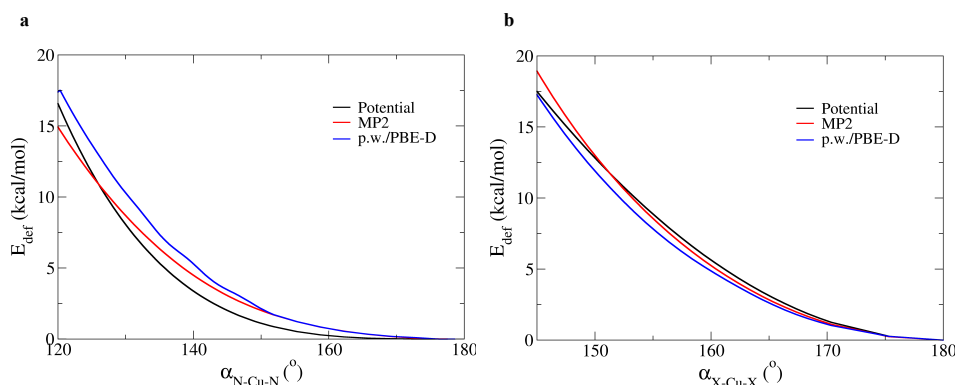


Figure 31: Deformation energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex following the (a) torsion and (b) out-plane normal mode obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

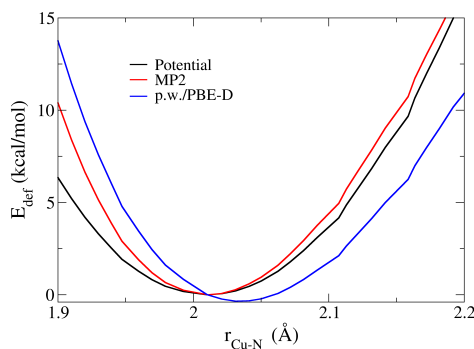


Figure 32: Deformation energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex following the symmetric tension normal mode obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

Molecular dynamics simulations at 300 K were performed with the DLPOLY code⁴⁴ in the canonical ensemble (NVT) using a Nose-Hoover thermostat and periodic boundary conditions. The initial configurations were built with PACKMOL code⁴⁵ providing cubic boxes in which the length of the box sides are chosen to keep a density of 0.997 g/cm³. Table 11 shows the details of functional, tempera-

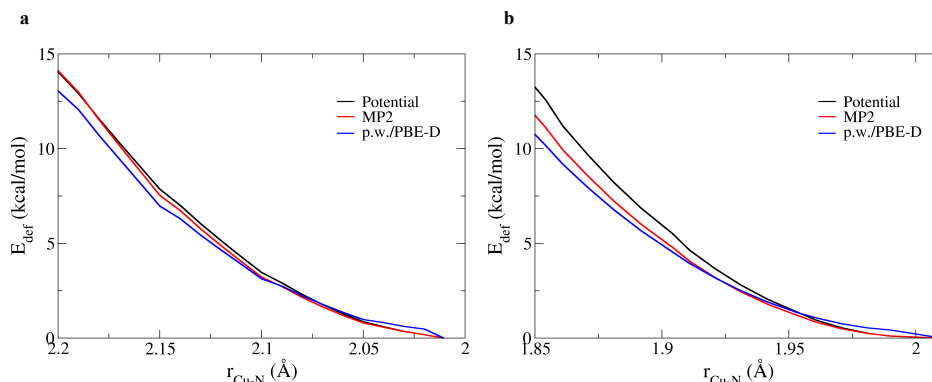


Figure 33: Deformation energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex following the (a) trans-antisymmetric and (b) cis-antisymmetric tension normal mode obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

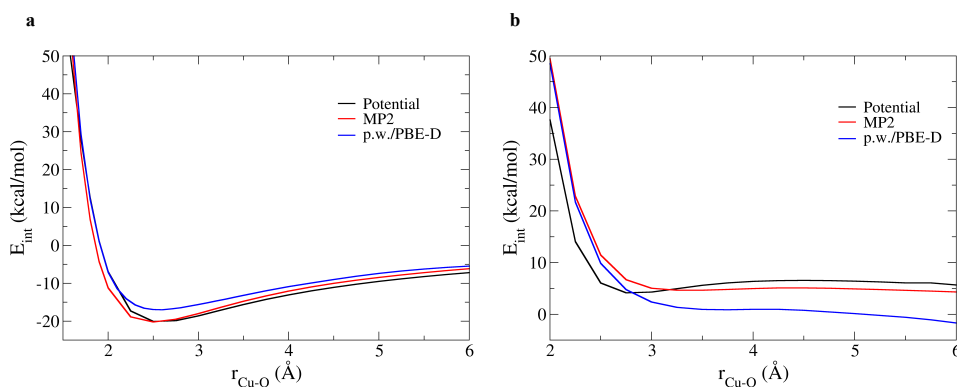


Figure 34: Interaction energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with a water molecule in (a) ion-dipole and (b) inverse ion-dipole orientation obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

ture, length of the box side, equilibration time and production time used for the simulated systems.

Size-dependency of the hydration enthalpies was examined by studying the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in boxes with different number of water molecules. The computed energies with the associated standard deviations are summarized in Table 12. At first sight, an underestimation of 12 % is obtained when we compare the classical and ab initio hydration enthalpies for the system with 80 water molecules.

Within the general agreement among the different systems studies, it is worth noting that hydration enthalpies decrease with the increase in the number of water molecules in the simulation box. That fact indicates that the solvent is slightly more structured around the complex when the length of the box side

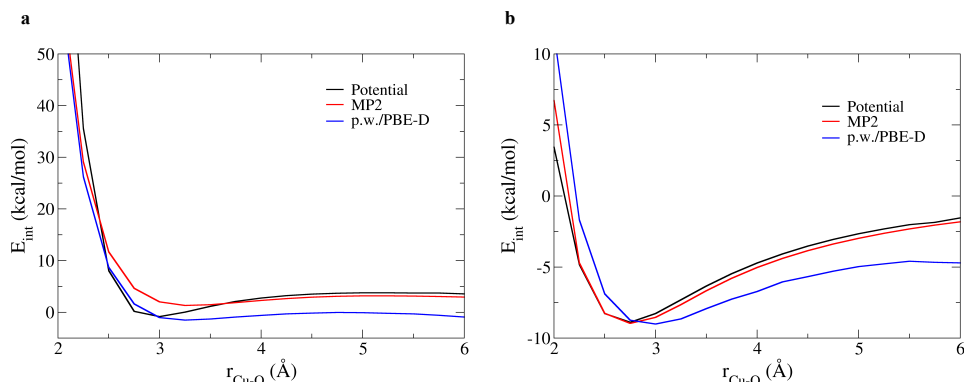


Figure 35: Interaction energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with a water molecule in (a) hydrogen bond and (b) parallel orientation obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

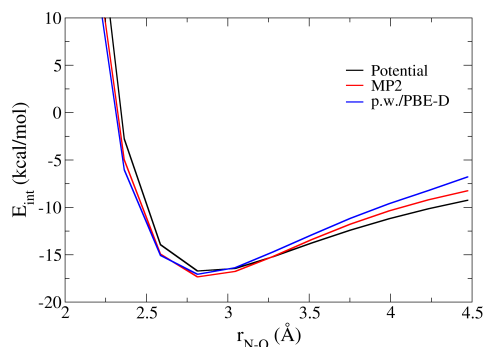


Figure 36: Interaction energy of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with a water molecule forming a hydrogen bond with an amine group of the complex obtained at three level of calculation: potential function, MP2 and p.w./PBE-D.

is smaller. To corroborate this observation an additional structural analysis was carried out. Figure 37 shows the Cu-O RDFs calculated from classical simulations.

The RDFs results for both cases show the utility of the classical interaction potentials developed since it allowed us to carried out simulations with a number of water molecules one order of magnitud larger than the *ab initio* simulation.

On the other hand, the Cu-O RDF (Figure 37) shows a first peak at 2.53 Å, which integrates to two oxygen atoms. The comparison of the angular resolved Cu-O distribution functions in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, for each hemisphere defined by the molecular plane calculated for the classical and *ab initio* simulations (Figure 38) indicates two different behaviours around Cu(II) ion. Whereas an asymmetric axial hydration was described from the *ab initio* point of view, a symmetric axial hydration is now found from the classical simulations.

Table 11: Details of functional, temperature, length of the box side, equilibration time and production time used for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ - H_2O system simulated by classical Molecular Dynamics.

System	L_{box} (Å)	t_{step} (fs)	t_{eq} (ps)	t_{prod} (ns)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	13.83	1	30	1
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 1082 \text{ H}_2\text{O}$	32.0	1	30	1
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$		1	7.5	1
80 H_2O	13.38	2	20	0.6
1082 H_2O	31.98	2	20	0.6

Table 12: Hydration enthalpies for $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + n \text{ H}_2\text{O}$ ($n = 80, 1082$) obtained from classical simulations. Values in parenthesis indicate the standard deviation.

System	$\Delta E_{\text{hyd}}^{300\text{K}}$ (kcal/mol)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	-186 (1)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 1082 \text{ H}_2\text{O}$	-136 (1)

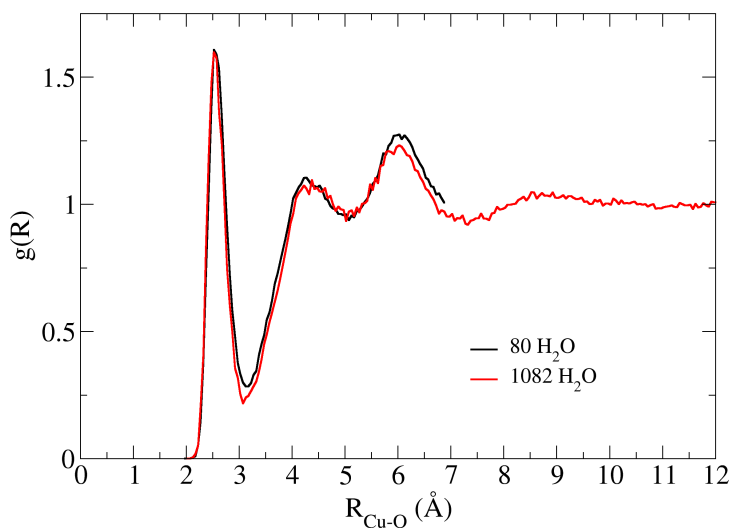


Figure 37: Cu-O radial distribution function obtained from classical simulations of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + n \text{ H}_2\text{O}$ ($n = 80, 1082$).

Regarding the equatorial hydration around the amine groups, the N-O and N-H RDFs calculated from the classical simulations indicate that the water molecules belonging to the hydration shell of the amine groups are more labile than in the ab initio case (Figure 39).

In addition to the differences found in the classical hydration structure of

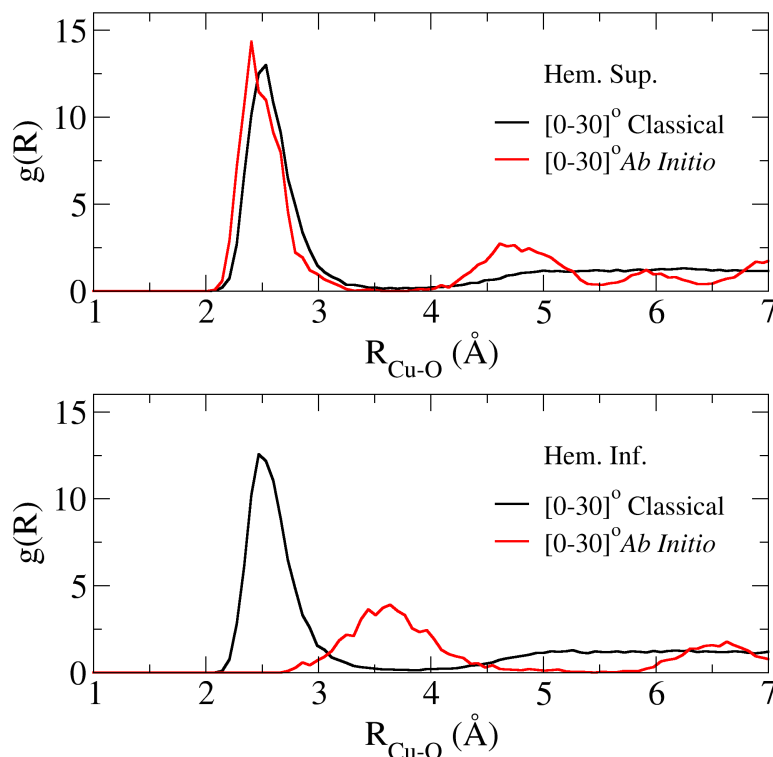


Figure 38: Angular resolved Cu-O distribution function in the axial range, $\theta \in [0,30]^\circ$, for each hemisphere obtained from the classical and *ab initio* simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution.

the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with respect to the *ab initio* one, the analysis of the pyramidalization dynamics of the complex from the classical simulations showed a different behaviour too. Figure 40 shows the evolution of complementary pyramidalization angle, X-Cu-Z, calculated from classical and *ab initio* simulations.

The pyramidalization angle in gas phase obtained from the classical simulations is in accordance with the *ab initio* one, 174° and 173° , respectively. However, the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution shows a different behaviour from the classical point of view with respect to the *ab initio* evolution described previously. In this case, the complex presents an average pyramidalization angle equals to 174° , remaining the inversion frequency observed in gas phase (Table 13).

In order to understand the origin of the axial asymmetry observed in the *ab initio* simulations, we tested the many-body effect in the interaction potentials developed.

With that purpose a set of geometries in which two water molecules located in the axial region above and below the molecular plane of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex were calculated at classical (MP2) and *ab initio* (p.w./PBE-D) level of calculation.

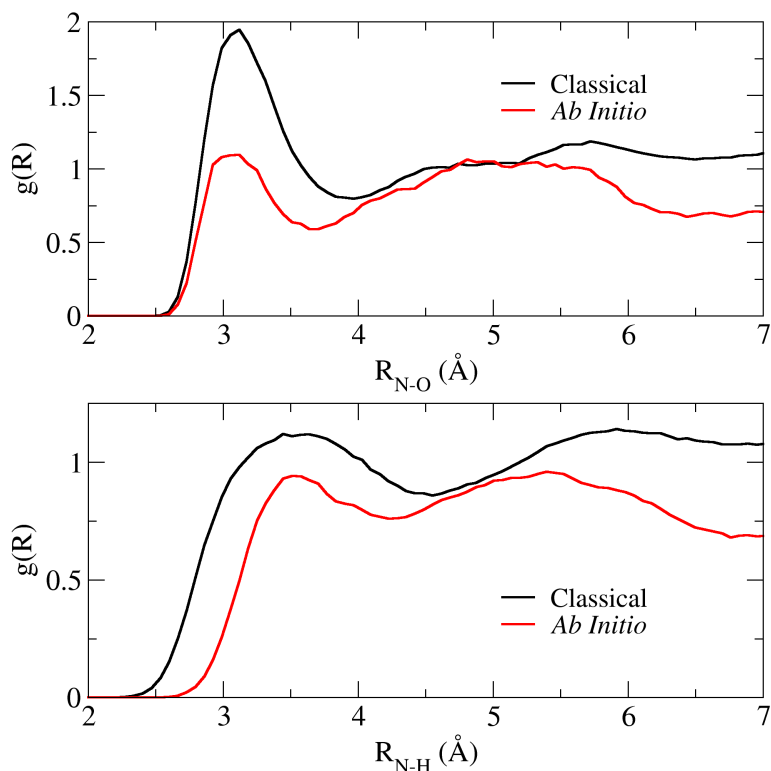


Figure 39: N-O and N-H radial distribution functions obtained from the classical and ab initio simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution.

Table 13: Mean residence time (fs) of pyramidalization angle in each hemisphere of the molecular plane of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex obtained from the classical and ab initio simulations of the complex in gas phase and aqueous solution.

	Classical		Ab initio	
	Sup. Hem.	Inf. Hem.	Sup. Hem.	Inf. Hem.
Gas phase	76.4	99.8	113.4	91.2
Aqueous solution	77.6	94.4	58.6	487.8

Figure 41 shows the approximation of the first water molecule as well as the movement along the axial direction of the second water molecule keeping fixed the first water molecule at the distance of the minimum. In the ab initio case, the interaction energy of the second water molecule is hardly penalized apart from moving the minimum found to larger distance than the first one.

On the other hand, we carried out classical simulations of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution with different values of the equilibrium pyramidalization angle ($\alpha_0 = 170^\circ$, 165° or 160°) in order to check if this static distortion of

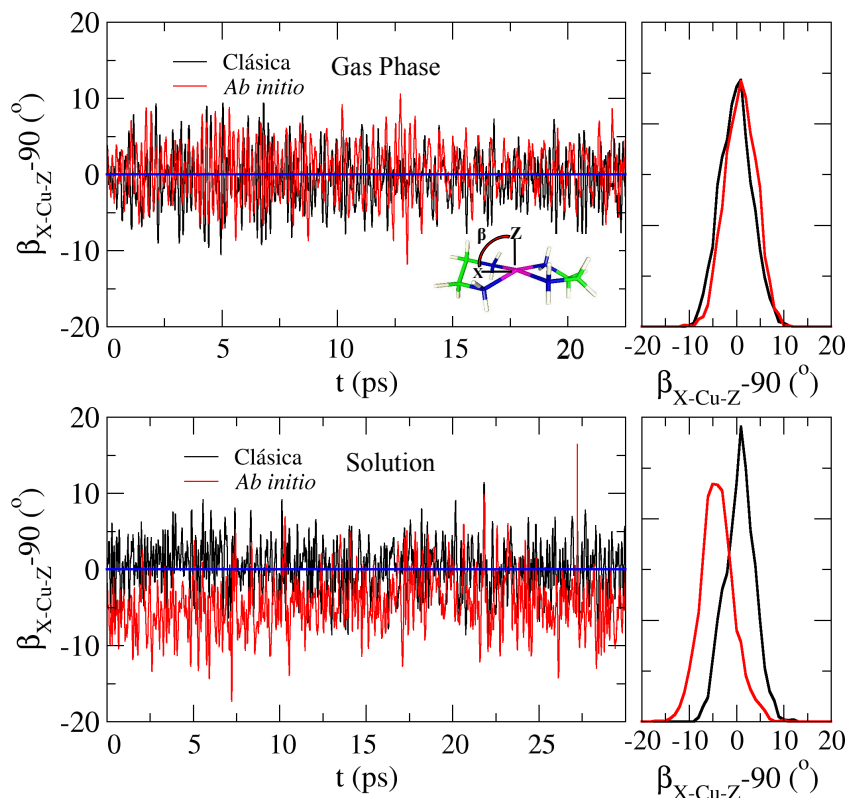


Figura 40: Evolution and distribution of complementary pyramidalization angle, X-Cu-Z, of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and aqueous solution obtained from the classical and *ab initio* simulations.

the complex using the interaction potentials developed was able to reproduce the asymmetric axial hydration observed in the *ab initio* simulation (Figure 42).

The results obtained from the classical simulations of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution with different values of the equilibrium pyramidalization angle show the good behaviour of the interaction potential developed since it is possible to observe the axial asymmetry of the water molecules coordinate to the Cu(II) ion.

In the last part of the classical and *ab initio* study of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution, we calculated the theoretical EXAFS spectra for both levels of calculation and analyzed their decomposition in terms of the main single and multiple scattering paths of the complete signal (Figure 43). The results indicate that the single and multiple retrodispersion paths involving N atoms contribute mainly to the frequency and amplitude of the signal, while that the single and multiple retrodispersion paths of C atoms define an specific shoulder appearing at 5.7 \AA^{-1} .

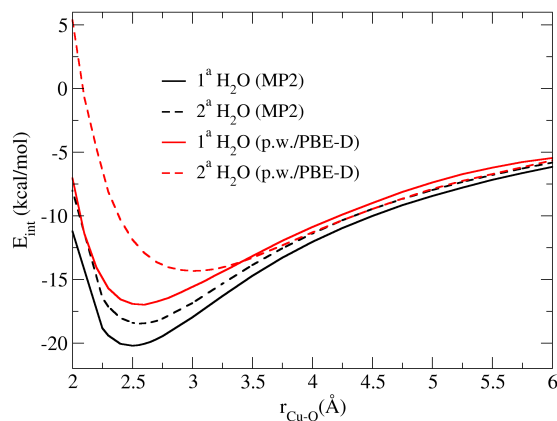


Figure 41: Interaction energy (MP2 and p.w./PBE-D) of the axial approximation of two water molecules located above and below the molecular plane of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex.

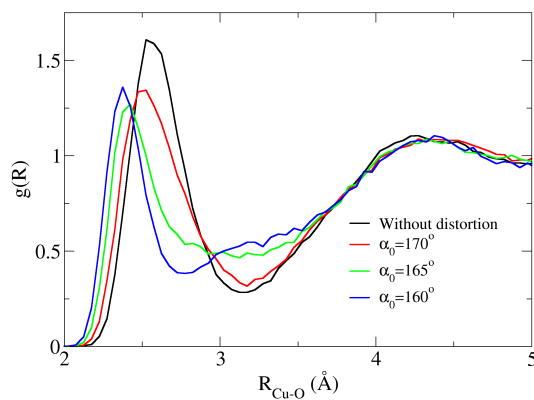


Figure 42: Cu-O radial distribution function obtained from classical simulations of the distorted $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex ($\alpha_0 = 170^\circ, 165^\circ$ ó 160°).

The comparison of the EXAFS spectra calculated from classical and ab initio simulations does not allow us to observe the distortion of the complex since both spectra present the same frequency and amplitude. Furthermore, both spectra reveal the insensitivity of the EXAFS technique to detect the axial water molecules since the single and multiple retrodispersion paths of O atoms of the axial water molecules do not contribute significantly to the signal.

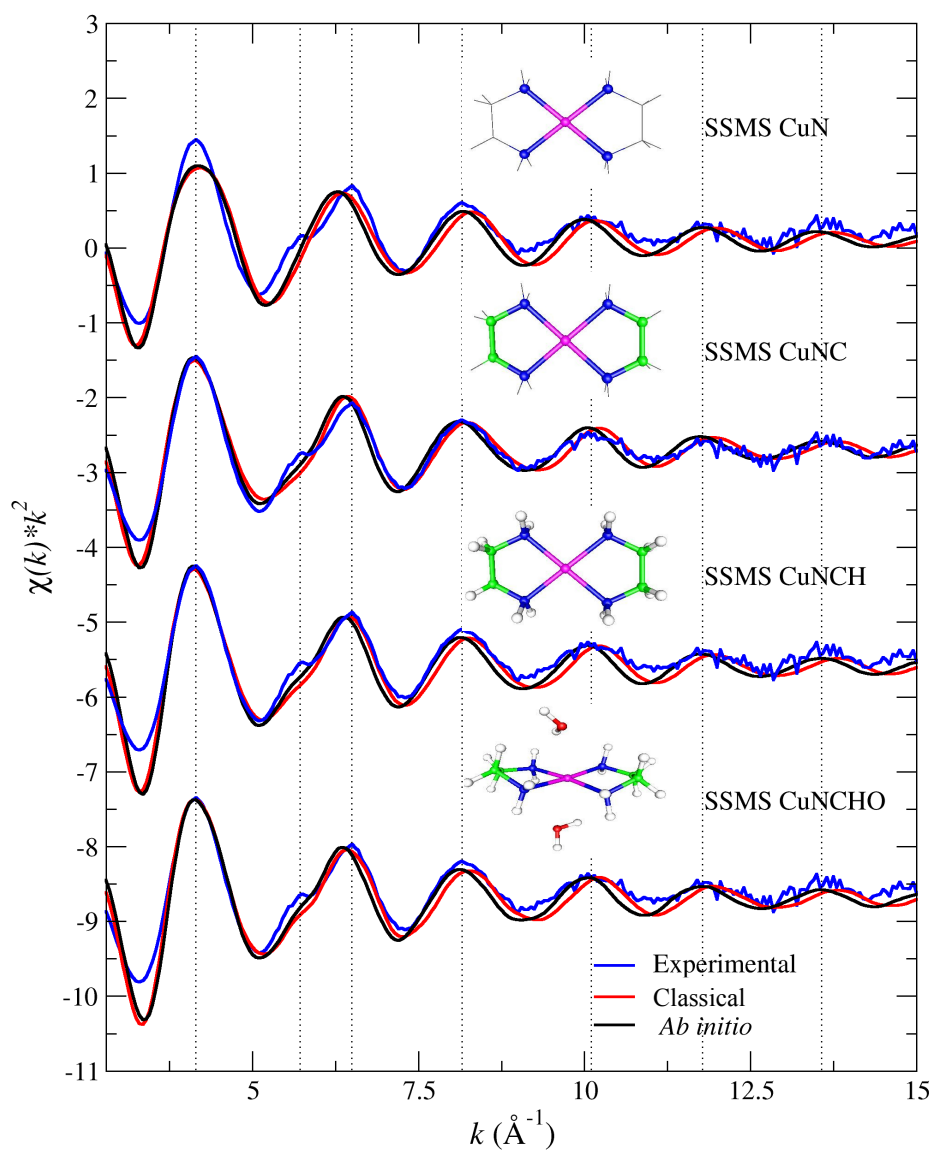


Figura 43: Decomposition of the EXAFS spectra calculated from classical and ab initio simulations of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ in aqueous solution.

4. Bibliografía

1. Wilkins, P. C.; Wilkins, R. G. *Inorganic Chemistry in Biology*; Oxford Scientific Publishing: Oxford, 1997.
2. Bush, A. I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 184.

3. Stockel, J.; Safar, J.; Wallace, A. C.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. *Biochemistry* **1998**, *37*, 7185.
4. Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*; University Science Books, Mill Valley, 1994.
5. Bertini, I.; Gray, H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S. *Bioinorganic Chemistry*; University Science Books, Mill Valley, 1994.
6. Kaim, W.; Schwederski, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*; Wiley, Chichester, 1994.
7. Dabrowiak, J. C. *Metals in Medicine*; Wiley, New York, 2009.
8. Eichhom, G. J. *Inorganic Biochemistry*; Elsevier, Amsterdam, 1975.
9. Hamilton, G. A. *J. Am. Soc.* **1978**, *100*, 1899.
10. Carrera, F.; Sánchez Marcos, E.; Merklings, P. J.; Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6674.
11. Ducéré, J. M.; Goursot, A.; Berthomieu, D. *J. Phys. Chem.* **2005**, *109*, 400.
12. Bérces, A.; Nukada, T.; Margl, P.; Ziegler, T. *J. Phys. Chem.* **1999**, *103*, 9693.
13. Pavelka, M.; Burda, J. V. *Chem. Phys.* **2005**, *312*, 193.
14. Pavelka, M.; Šimánek, M.; Šponer, J.; Burda, J. V. *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 4795.
15. Vancoillie, S.; Pierloot, K. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 4011.
16. Trujillo, C.; Lamsabhi, A. M.; Mó, O.; Yáñez, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3229.
17. Noguera, M.; Bertran, J.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 333.
18. Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Ugliengo, P.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 5740.
19. Georgieva, I.; Trendafilova, N.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5668.
20. Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 24189.
21. Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press, 2005.
22. Dougherty, T. J.; Gomer, C. J.; Henderson, B. W.; Jori, G.; Kessel, D.; Lorberlik, M.; Moan, J.; Peng, Q. *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 889–905.
23. Brown, S. B.; Brown, E. A.; Walker, I. *Lancet Oncol.* **2004**, *5*, 497–508.
24. Allison, R. R.; Downie, G. H.; Cuenca, R.; Hu, X. H.; Childs, C. J.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2004**, *1*, 27–42.

25. Betty, M. R.; Gibson, S. L.; Wagner, S. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3897–3915.
26. Leznoff, C. C.; Lever, A. B. P. *Phthalocyanine-Properties and Applications*; VCH Publishers: Germany, 1989.
27. Mckeown, N. B. *Phthalocyanine Materials-Synthesis Structure and Function*; Cambridge University Press: UK, 1998.
28. Hammond, R. B.; Roberts, K. J.; Docherty, R.; Edmondson, M.; Gairns, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *2*, 1527.
29. Yim, S.; Heutz, S.; Jones, T. S. *Phys. Rev. B* **2003**, *67*, 165308.
30. Oleinick, N. L.; Antunez, A. R.; Clay, M. E.; Rihter, B. D.; Kenney, M. E. *Photochem. Photobiol.* **1993**, *57*, 242–247.
31. Nyokong, T. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1707–1722.
32. Braun, A.; Tcherniac, J. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1907**, *40*, 2709.
33. de Diesbach, H.; von der Weid, E. *Helvetica Chimica Acta* **1927**, *10*, 886.
34. Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4500.
35. Pappalardo, R. R.; Martínez, J. M.; Sánchez Marcos, E. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11748.
36. Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 1445.
37. Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3175.
38. Martínez, J. M.; Merklings, P. J.; Pappalardo, R. R.; Refson, K.; Sánchez Marcos, E. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *111*, 101.
39. Poater, J.; Solá, M.; Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6072.
40. Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, J. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6269.
41. Besler, B. H.; Merz Jr., K. M.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 431.
42. Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1984**, *5*, 129.
43. MacKerell, A. D. et al. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 3586.
44. Smith, W.; Forester, T. *Molec. Graphics* **1996**, *14*, 136.
45. Martínez, J. M.; Martínez, L. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*(7), 819.
46. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford: Clarendon Press., 1989.

47. Impey, R. W.; Madden, P. A.; McDonald, I. R. J. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 5071.
48. Luzar, A.; Chandler, D. *Nature* **1996**, 379, 55.
49. Luzar, A.; Chandler, D. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 76, 928.
50. Luzar, A. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 10663.
51. Bjerrum, J. *Metal Ammine Formation in Aqueous Solution*; P. Haase & Son, Copenhagen, 1941.
52. Calvin, M.; Bailes, R. H. J. *Am. Chem. Soc.* **1943**, 68, 953.
53. Irving, H.; R, S. P. W.; Ferrett, D. S.; Williams, A. E. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3494.
54. Cotton, F. A.; Harris, F. E. *J. Phys. Chem.* **1955**, 59, 1203.
55. Sano, M.; Maruo, T.; Yamatera, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3287.
56. Fujita, T.; Ohtaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3276.
57. Inada, Y.; Ozutsumi, K.; Funahashi, S.; Soyama, S.; Kawashima, T.; Tanaka, M. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3010.
58. Clark, S. J.; Segall, M. D.; Pickard, C. J.; Hasnip, P. J.; Probert, M. J.; Refson, K.; Payne, M. C. Z. *Kristallogr.* **2005**, 220, 567.
59. McNellis, E. R.; Meyer, J.; Reuter, K. *Phys. Rev. B* **2009**, 80, 205414.
60. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
61. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396.
62. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787.
63. Tkatchenko, A.; Scheffler, M. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 073005.
64. Leimkuhler, B.; Noorizadeh, E.; Theil, F. *J. Statis. Phys.* **2009**, 135, 261.
65. Figgen, D.; Rauhut, G.; Dolg, M.; Stoll, H. *Chem. Phys.* **2005**, 311, 227.
66. Rizzo, R. C.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4827.
67. Gubskaya, A. V.; Kusalik, P. J. *Chem. Phys. A* **2004**, 108, 7151.

Introducción

1.1. Complejos metálicos en medicina. El caso del Cu(II): actividad y aplicabilidad

Los iones metálicos juegan un papel importante en un gran número de procesos biológicos.^{1,2} Los diferentes organismos vivos tienen en su composición pequeñas cantidades de metales, normalmente como iones en forma de complejos, que intervienen en procesos bioquímicos con alta especificidad. La concentración de iones metálicos en tales sistemas naturales suele variar dentro de límites muy estrechos. Cuando la concentración de un determinado ion metálico se encuentra por debajo del límite inferior o rebasa el límite superior, se producen en el organismo disfunciones que pueden llegar a ser graves e incluso, en ocasiones, a causar la muerte.^{3,4}

El control de la concentración de cada ion en el organismo de los seres vivos es realizada por ciertas proteínas y hormonas. Por tanto, la función bioquímica del ion metálico en todos los procesos es una materia de importancia fundamental.^{5,6}

Un ejemplo conocido del efecto de la carencia de un determinado ion en el organismo humano lo constituye la anemia ferropénica, en la cual hay una deficiencia de hierro. Ésta es tratada con fármacos que contienen hierro en forma de Fe(II), bien formando parte de sales o de especies complejas.

De igual manera, muchos iones metálicos en los organismos vivos interactúan con proteínas, siendo el estudio del enlace metal-proteína el centro de atención de muchos grupos de investigación⁷ por tratarse de un tema relacionado con enfermedades neurodegenerativas, como son el Parkinson, el Alzheimer o la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.^{8,9}

En concreto, el cobre en su estado de oxidación divalente es el tercer metal más abundante en el cuerpo humano, siguiendo al hierro y cinc.

El cobre presenta numerosas posibilidades de coordinación y su par redox Cu(II)/Cu(I) se adapta perfectamente al rango de potencial de oxido-reducción del medio bioquímico, lo que explica que se hayan identificado un número relativamente grande de metaloproteínas que lo contienen.¹⁰⁻¹²

La mayor parte del cobre del torrente sanguíneo está enlazado a la proteína ceruloplasmina, de forma que la ausencia congénita de ésta da lugar a acumulaciones de cobre.

La acumulación de cobre puede dar lugar a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la cual es causada por formación de plaquetas y redes neurofibrilares en los lóbulos temporales del cerebro. El análisis de dichas plaquetas indica que están formadas por péptidos de 39-43 aminoácidos, conocidos como péptido A β , formando un agregado mediante interacciones con iones Cu(II) capaces de producir especies de oxígeno reactivo, las cuales causan daños celulares e incluso la muerte de neuronas.¹³

La primera idea que surgió para el tratamiento de esta enfermedad fue usar agentes quelantes con el objetivo de que éstos formaran complejos con el ion Cu(II), rompiendo, así, la estructura de las plaquetas. Este método, conocido como *terapia quelatante*, ha sido utilizada en medicina en los últimos años. Entre los agentes quelantes más utilizados se encuentran el DFO (desferrioxamina), el CQ (clioquinol) y la D-penicilamina.

La terapia quelatante ha sido también utilizada en el tratamiento de otras enfermedades provocadas por la acumulación de cobre, como la enfermedad de Wilson. Esta enfermedad es un desorden genético provocado por altas cantidades de cobre en tejidos, especialmente en el hígado, lo cual afecta a la función de este órgano que en una fase ulterior puede llegar a provocar degeneración de tejidos cerebrales. Bioquímicamente, la enfermedad está causada por una mutación de la proteína ATP7B, la cual provoca un alto nivel de cobre en sangre. En este caso, los agentes quelantes más utilizados son la D-penicilamina y el TTM (tetratiomolibdato de amonio).

Sin embargo, es posible encontrar también enfermedades causadas por la falta de cobre en el organismo, como es la enfermedad de Menkes. Esta enfermedad es un desorden neurodegenerativo progresivo provocado por la mutación del gen ATP7A, la cual fuerza al cobre a permanecer en las células del tracto intestinal impidiendo su paso a la sangre. La ausencia de cobre afecta a muchas enzimas y proteínas como la tirosinasa, la citocromo-oxidasa, la dopamina β -hidroxilasa, etc, las cuales son importantes para la estructura y función de la piel, el pelo, el vaso sanguíneo y el sistema nervioso.^{14,15} El método terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Menkes consiste en suministrar al organismo complejos de cobre, los cuales pueden suplir la ausencia de este ion metálico. El complejo de cobre más ampliamente utilizado es el [Cu(his)₂] (Bis-histidina de cobre).

En la interacción con proteínas, el Cu(II) muestra una gran afinidad por los átomos de nitrógeno de los anillos de imidazol debido, probablemente, a la gran estabilidad de los complejos que forma este metal con ligandos N- coordinados. Así, el estudio de complejos formados por iones Cu(II) y ligandos N-coordinados es de gran importancia para entender las interacciones de estos iones con biomoléculas. Por ello han sido investigados los complejos que forma el ion Cu(II) con ligando mono- y polidentados, como amoníaco, etilendiamina (en) y ftalocianina (Pc²⁻).¹⁶⁻²⁶

Sin embargo, más allá de las posibles estructuras y energías de estabilización del ion Cu(II) con los distintos ligandos investigados, lo cual nos puede dar una idea del tipo de interacción de este metal con proteínas, no se conocen las propiedades estructurales y dinámicas de este tipo de complejos en medio acuoso,

lo cual constituye un reto de vital importancia al tratarse éste del medio más parecido al medio biológico por el cual tienen que difundir los complejos de cobre utilizados como fármacos en el tratamiento de algunas de las enfermedades neurodegenerativas mencionadas anteriormente. Y es que el agua juega un papel muy importante en las interacciones de los fármacos con proteínas, puesto que ambos antes de interactuar entre sí se encuentran solvatados por las moléculas de disolvente. Estas moléculas de agua se encuentran interaccionando con los átomos de dichos fármacos o proteínas, con lo cual son necesarios procesos previos de desolvatación. De forma que, si la estabilización que se produce en la interacción fármaco-proteína es menos favorable que la desolvatación de ambos, el fármaco deja de ser efectivo.²⁷

En ciertos casos, el diseño de nuevos fármacos requiere la eliminación de grupos polares de su estructura, sobre todo si éstos interaccionan más favorablemente con el agua que con la proteína, con lo cual aparecen regiones hidrofóbicas. Esto ha llevado en los últimos años al diseño de fármacos solubles en agua, pero que a su vez presenten fragmentos hidrofóbicos que permitan su interacción con proteínas.

1.2. Ftalocianinas (Pcs): efecto macrocíclico y su interacción con el medio

La estructura de la ftalocianina libre (H_2Pc) se caracteriza por ser un anillo macrocíclico aromático de 18 electrones π donde se alterna un átomo de carbono y otro de nitrógeno y cuya estructura está intimamente relacionada con la estructura natural de las porfirinas (Figura 1.1). Al igual que éstas, el macrociclo de ftalocianina puede alojar sobre unos setenta iones metálicos diferentes. Por lo tanto, existe una gran variedad de complejos de ftalocianina. La molécula puede coordinarse a un cation metálico en su centro por enlaces coordinados con los cuatro átomos del nitrógeno del isoindol y, a su vez, los átomos centrales pueden llevar ligandos adicionales.

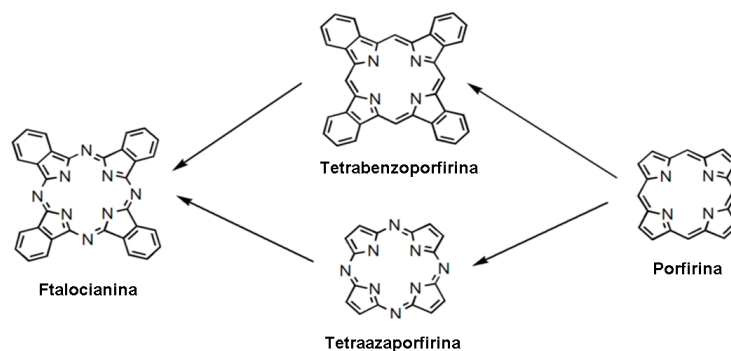


Figura 1.1: Esquema que relaciona la estructura de la porfirina y la ftalocianina.

Desde su descubrimiento, en 1934 por P. Linstead,²⁸⁻³⁰ la ftalocianina y sus derivados han sido utilizados como colorantes o pigmentos.^{31,32} En la actualidad, la síntesis y aplicaciones de las ftalocianinas constituyen un campo de investigación dinámico y multidisciplinar. Así, se utilizan en muchas aplicaciones de alta tecnología como material semiconductor en impresoras láser, así como material óptico y catalizador industrial.³³⁻³⁶

El primer complejo de ftalocianina sintetizado fue el CuPc (ftalocianina de cobre), también llamado azul del ftalo.^{37,38} Se trata de un pigmento azul sintético cristalino brillante desarrollado a mediados de los años treinta. Debido a su estabilidad se utiliza en pinturas y tintes en chapa y muchos plásticos de la industria de empaquetado. Tiene el aspecto de un polvo azul, insoluble en agua y en la mayoría de los disolventes, de ahí su poca tendencia a migrar en el material.

El complejo CuPc presenta una estructura plano-cuadrada y simetría D_{4h} debido a la estructura cíclica de las cuatro moléculas de isoindol que constituyen el macrociclo de ftalocianina (Figura 1.2).

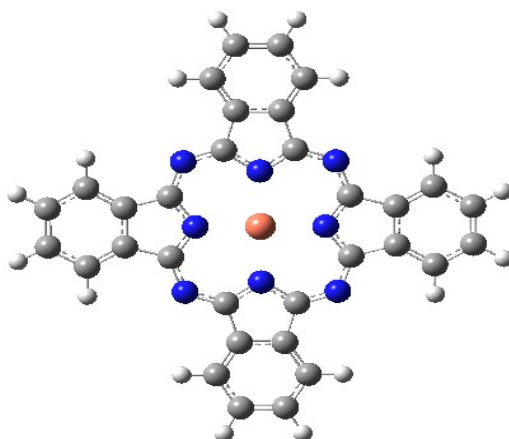


Figura 1.2: Estructura del complejo CuPc.

Este complejo presenta una gran rigidez y estabilidad, lo cual se conoce como efecto macrocíclico y es debido, por un lado, a la neutralización de cargas entre el ligando de ftalocianina con dos cargas negativas Pc^{2-} y el catión metálico Cu^{2+} , y por otro, a la alta conjugación del anillo aromático de ftalocianina.

Estas características del ligando ftalocianina hacen que este compuesto sea uno de los mejores ejemplos en el estudio del efecto macrocíclico, siendo el complejo CuPc el que presenta mayor interés de entre todos los complejos estudiados debido a la similitud estructural con otros complejos de Cu(II) de relevancia

biológica, como los que forma con histidina, glicina y otros aminoácidos en proteínas.

En relación a la aplicación bioquímica de las ftalocianinas, éstas han sido utilizadas en los últimos años en la terapia fotodinámica (Photodynamic Therapy, PDT). Esta terapia no es invasiva y es utilizada en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Esta terapia requiere el uso de fotosensibilizadores que en presencia de luz visible produzcan oxígeno reactivo (estado singulete) capaz de destruir las células malignas.³⁹⁻⁴²

Muchos macrociclos conteniendo cationes metálicos han sido sintetizados e investigados para su aplicación en la PDT desde que un derivado de la hemoporfirina fuese utilizado como fotosensibilizador en aplicaciones clínicas de la PDT.⁴³⁻⁴⁷ Sin embargo, las ftalocianinas son las más ampliamente utilizadas debido a que presentan un espectro de absorción con un pico a 680 nm de mayor intensidad que el correspondiente a la familia de las porfirinas.⁴⁸ Sin embargo, las ftalocianinas son, generalmente, insolubles y tienden a formar agregados en disolución debido a su alta energía reticular, lo cual puede disminuir su capacidad fotosensibilizadora.⁴⁹⁻⁵² Por lo que la solubilidad de las ftalocianinas en agua es un requisito esencial para su uso en la PDT.⁵³

Con el objeto de aumentar la solubilidad de las ftalocianinas se han desarrollado nuevas líneas de síntesis, en las cuales, además de sustituir los dos átomos de hidrógeno del centro del anillo de la ftalocianina libre (H_2Pc) por átomos metálicos o metaloides, se han introducido grupos hidrofílicos y anfipáticos en la periferia del macrociclo obteniendo diferentes derivados de ftalocianinas metálicas (MPcs).^{43,54}

Existen numerosos estudios que describen las propiedades fotoquímicas y electrónicas de muchas ftalocianinas metálicas.⁵⁵⁻⁵⁹ No obstante, no existen trabajos que se dediquen a examinar las interacciones de este tipo de compuesto con el agua, que son finalmente las responsables de su solubilidad.

Por tanto, el estudio estructural y dinámico de la ftalocianina cobre ($CuPc$) y alguno de sus derivados, como es el caso del $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$,⁵⁴ en medio acuoso, además de aportar luz al tipo de interacciones que establece el catión Cu(II) con ligandos similares a los complejos encontrados para este metal de naturaleza biológica, permitiría comparar la estructura de solvatación de las regiones hidrofóbicas de la ftalocianina libre con las regiones hidrofílicas del catión Cu(II) y de los aniones SO_3^- , lo cual constituye un aspecto clave en el diseño de nuevos fármacos.

1.3. La plasticidad de la esfera de coordinación de complejos de Cu(II)

Los complejos de Cu(II) pueden adoptar distintas geometrías, debido al gran número de poliedros de coordinación y la posibilidad de distorsión de los mismos. Muchas estructuras de complejos de Cu(II) han sido obtenidas a través de su análisis por difracción de rayos X⁶⁰⁻⁶³ y espectroscopía de absorción de rayos X de estructura fina.^{16,64,65}

El número de coordinación del Cu(II) varía entre cuatro y siete, siendo los de cuatro, cinco y seis los números de coordinación más usuales (Figura 1.3).

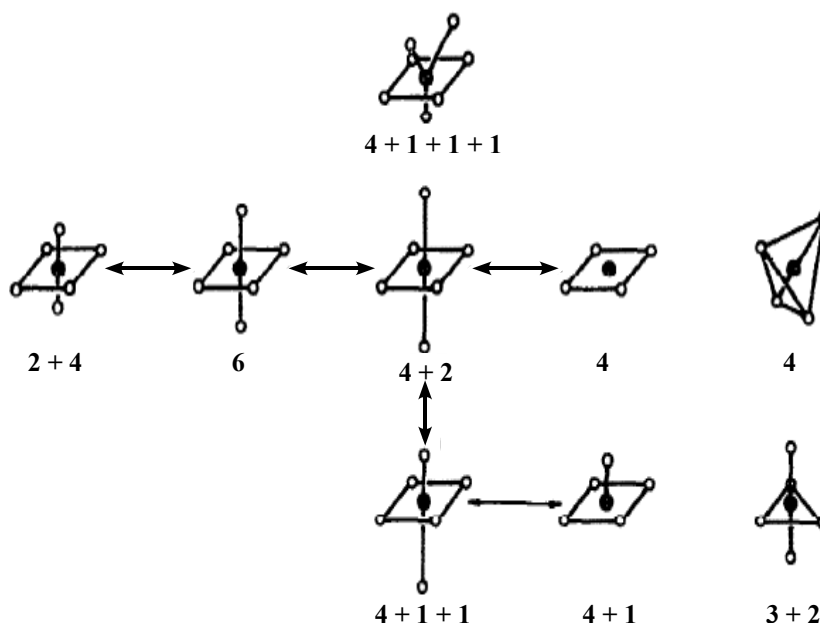


Figura 1.3: Esquema de los posibles poliedros de coordinación del Cu(II).

En concreto, los complejos octaédricos de Cu(II) con seis ligandos coordinados muestran una alta plasticidad,⁶⁰ entendiéndose por ésta la capacidad de formar complejos no rígidos, siendo posible encontrar muchas configuraciones estables en base a las distancias de enlace metal-ligando.

Ha podido comprobarse por difracción de rayos X en cristales cómo los complejos octaédricos de Cu(II) muestran transiciones de un tipo de coordinación a otra, de modo que los seis ligandos pueden disponerse como una configuración $2+4$, $4+2$ o incluso $4+1+1$ (Figura 1.3) dando lugar a distintos isómeros, los cuales, sin embargo, presentan diferencias en algunas de sus propiedades físicas como son los parámetros cinéticos y entálpicos y la estequiometría de sus reacciones de descomposición térmica.^{60,66-71}

Tomlinson y col.^{60,72} iniciaron el estudio de la dependencia de las distancias de coordinación metal-ligandos ecuatoriales (R_e) y metal-ligandos axiales (R_a) para una serie de complejos de Cu(II) octaédricos de configuración $4+2$ y $4+1+1$ en estado sólido (Figura 1.4). Estos resultados juntos con los de otros muchos grupos de investigación que, además de estudiar complejos con ligandos monodentados, introdujeron el efecto quelato experimentando con complejos con ligandos bidentados,⁷³⁻⁷⁸ dio lugar a que se pudiera establecer una correlación entre la variación de las distancias de coordinación R_e y R_a .⁶⁰

La principal conclusión en cuanto a la correlación R_e y R_a indica que las distancias R_e son muy sensibles frente a las pequeñas desviaciones de la simetría

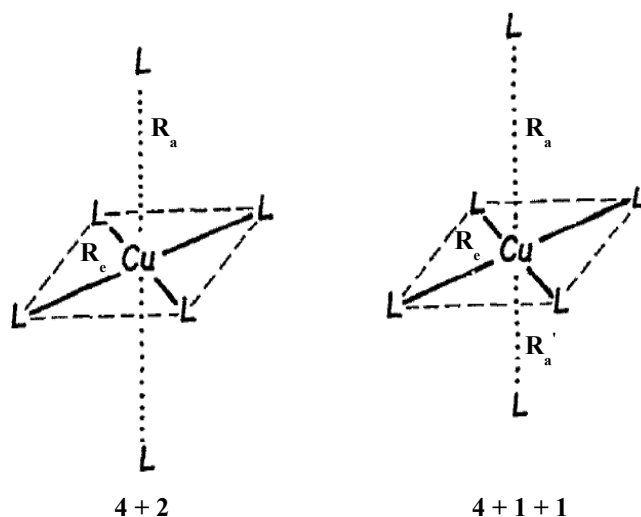


Figura 1.4: Esquema de las distancia de coordinación metal-ligandos equatoriales (R_e) y metal-ligandos axiales (R_a) para complejos octaédricos de Cu(II) de configuración 4+2 y 4+1+1.

axial, es decir a la relación entre las distancias R_a al pasar de un complejo de configuración 4+2, con simetría axial donde las dos distancias R_a son iguales, a un complejo de configuración 4+1+1, asimétrico axialmente por presentar distancias R_a y R'_a distintas para los dos ligandos. Sin embargo, esta sensibilidad se pierde cuando la asimetría axial es grande, es decir, cuando existen grandes diferencias entre las distancias R_a y R'_a para los dos ligandos axiales.

Por tanto, existe una interdependencia entre las distancias de los ligandos equatoriales y axiales, dejando patente la plasticidad de la esfera de coordinación del Cu(II). Debido a la deformación del poliedro de coordinación alrededor del Cu(II), los complejos de este metal presentan una menor simetría que los de otros metales de transición.

Djatkina y Porai-Koshits^{60,79} asociaron la plasticidad de los complejos de Cu(II) en el cristal al efecto Jahn-Teller que se da en los metales de transición con configuración d^9 , como es el caso del Cu(II).

Según esta teoría, el estado electrónico del Cu(II) se corresponde con una configuración octaédrica doblemente degenerada, el cual no presenta ningún mínimo en esta configuración, con lo cual es interpretada como una configuración inestable. El desplazamiento de los núcleos del octaedro Q_e y Q_a (Figura 1.5) describe una superficie de potencial conocida como *Mexican hat* (Figura 1.6).

La Figura 1.6 muestra como los complejos octaédricos de Cu(II) presentan una serie de configuraciones de igual energía correspondientes con una serie de

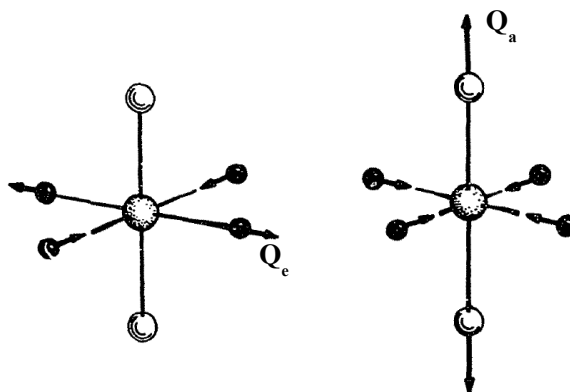


Figura 1.5: Desplazamiento de las coordenadas de los núcleos Q_e y Q_a de un complejo octaédrico de simetría O_h .

puntos mínimos. De esta forma, en ausencia de factores estabilizantes, el sistema desarrolla movimientos circulares alrededor del pozo de potencial dando lugar a una configuración promedio la cual representa a un octaedro regular.⁸⁰

En el caso de los complejos octaédricos de Cu(II) en el cristal, las distorsiones dinámicas dan lugar a configuraciones absolutas distorsionadas o a los distintos isómeros. Para explicar la transformación de las distorsiones dinámicas a las estáticas observadas para los complejos de Cu(II) en estado sólido, Gažo y col. propusieron en 1976 que la misma podía deberse a un factor de estabilización adicional, el cual puede ser debido a una pequeña perturbación de la simetría, como ocurre con la influencia de esferas de coordinación próximas al complejo que incorporan interacciones de van der Waals, puentes de hidrógeno, etc, o bien, a interacciones cooperativas entre los complejos distorsionados dinámicamente dando lugar a un estado de transición.⁶⁰ Así, llegaron a la conclusión que la plasticidad de la esfera de coordinación de los complejos de Cu(II) se debía a la estructura electrónica del complejo, pero que su manifestación dependía del carácter o naturaleza de los factores de estabilización exteriores.

Un ejemplo que podría dar un poco de luz proporcionando información acerca de la plasticidad de los complejos de Cu(II) es el estudio teórico del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ (Bis-etilendiamina de cobre) en disolución acuosa. Este sistema ha sido estudiado experimentalmente mediante espectroscopía EXAFS y de su análisis se concluyó que el complejo en disolución coordina en la región axial a dos moléculas de agua.¹⁶ Sin embargo, más allá de las distancias de enlace de los ligandos entorno al metal y de las aguas de coordinación axial no se han obtenido resultados de la dinámica de este complejo en disolución, lo cual ayudaría a comprender si la causa que motiva la plasticidad de este tipo complejos son debidas a la flexibilidad intrínseca del mismo o a efectos del entorno de coordinación provocados por las

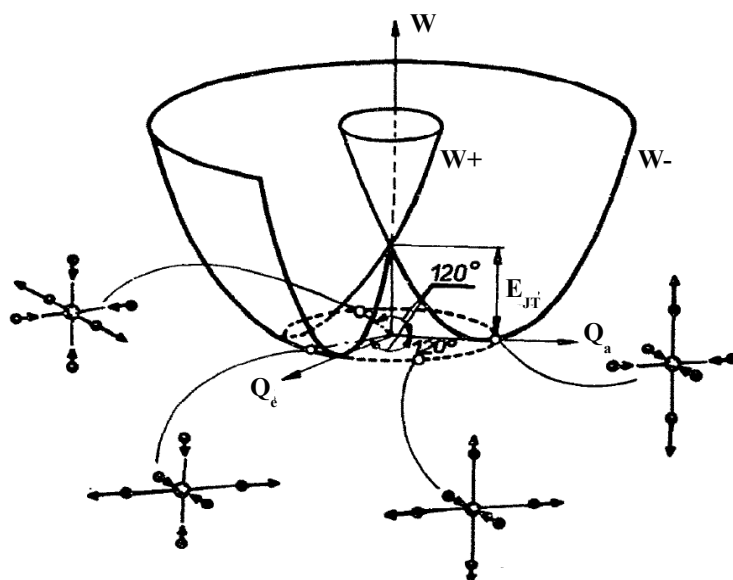


Figura 1.6: Superficie de potencial adiabática para un complejo octaédrico doblemente degenerado en función del desplazamiento de las coordenadas de los núcleos Q_e y Q_a .

moléculas de disolvente.

1.4. Bibliografía

1. Hughes, M. N. *In the Inorganic Chemistry of Biological Processes*; John Wiley: New York, 1972.
2. Trautwein, A. X. *Bioinorganic Chemistry: Transition Metals in Biology and their Coordination Chemistry*; Deutsche Forschungsgemeinschaft Weinheim Wiley-VCH: Weinheim, 1997.
3. Seven, M. J.; Johnson, L. A. *Metal Binding in Medicine*; J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1960.
4. Hoekstra, W. G.; Suttie, J. W.; Ganther, H. E.; Mertz, W. *Trace Elements Metabolism in Animals*; University Park Press, Baltimore, 1980.
5. Farver, O.; Goldberg, M.; Wherland, S.; Pecht, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 5245.
6. Frausto Da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*; Clarendon Press, Oxford, 1991.

7. Wilkins, P. C.; Wilkins, R. G. *Inorganic Chemistry in Biology*; Oxford Scientific Publishing: Oxford, 1997.
8. Bush, A. I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 184.
9. Stockel, J.; Safar, J.; Wallace, A. C.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. *Biochemistry* **1998**, 37, 7185.
10. Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*; University Science Books, Mill Valley, 1994.
11. Bertini, I.; Gray, H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S. *Bioinorganic Chemistry*; University Science Books, Mill Valley, 1994.
12. Kaim, W.; Schwederski, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*; Wiley, Chichester, 1994.
13. Dabrowiak, J. C. *Metals in Medicine*; Wiley, New York, 2009.
14. Eichhom, G. J. *Inorganic Biochemistry*; Elsevier, Amsterdam, 1975.
15. Hamilton, G. A. *J. Am. Soc.* **1978**, 100, 1899.
16. Carrera, F.; Sánchez Marcos, E.; Merklings, P. J.; Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6674.
17. Ducéré, J. M.; Goursot, A.; Berthomieu, D. *J. Phys. Chem.* **2005**, 109, 400.
18. Bérces, A.; Nukada, T.; Margl, P.; Ziegler, T. *J. Phys. Chem.* **1999**, 103, 9693.
19. Pavelka, M.; Burda, J. V. *Chem. Phys.* **2005**, 312, 193.
20. Pavelka, M.; Šimánek, M.; Šponer, J.; Burda, J. V. *J. Phys. Chem.* **2006**, 110, 4795.
21. Vancoillie, S.; Pierloot, K. *J. Phys. Chem.* **2008**, 112, 4011.
22. Trujillo, C.; Lamsabhi, A. M.; Mó, O.; Yáñez, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 3229.
23. Noguera, M.; Bertran, J.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 333.
24. Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Ugliengo, P.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 5740.
25. Georgieva, I.; Trendafilova, N.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 5668.
26. Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 24189.
27. Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press, 2005.
28. Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1016.

29. Linstead, R. P.; Lowe, A. R. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1022.
30. Dent, C. E.; Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1027.
31. Leznoff, C. C.; Lever, A. B. P. *Phthalocyanines. Properties and Applications*; V. C. H. Publ. In. New York, 1990.
32. McKeown, M. B. *Phthalocyanines material: synthesis, structure and function*; Cambridge University Press, 1998.
33. Xu, M. S.; Xu, J. B.; Wang, M.; Que, L. *Appl. Phys.* **2002**, 91, 748.
34. Norena-Franco, L. E.; Vasnik, F. K. *Analyst* **1996**, 121, 1115.
35. Hagfeldt, A.; Gratzel, M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 269.
36. Calvete, M.; Yang, G. Y.; Hanack, M. *Synth. Met.* **2004**, 141, 231.
37. Braun, A.; Tcherniac, J. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1907**, 40, 2709.
38. de Diesbach, H.; von der Weid, E. *Helvetica Chimica Acta* **1927**, 10, 886.
39. Dougherty, T. J.; Gomer, C. J.; Henderson, B. W.; Jori, G.; Kessel, D.; Lorbellik, M.; Moan, J.; Peng, Q. *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, 90, 889–905.
40. Brown, S. B.; Brown, E. A.; Walker, I. *Lancet Oncol.* **2004**, 5, 497–508.
41. Allison, R. R.; Downie, G. H.; Cuenca, R.; Hu, X. H.; Childs, C. J.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2004**, 1, 27–42.
42. Betty, M. R.; Gibson, S. L.; Wagner, S. J. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3897–3915.
43. Oleinick, N. L.; Antunez, A. R.; Clay, M. E.; Rihter, B. D.; Kenney, M. E. *Photochem. Photobiol.* **1993**, 57, 242–247.
44. Pandey, R. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, 4, 368–373.
45. Allen, C. M.; Sharman, W. M.; Van-Lier, J. E. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 161–169.
46. Macdonald, I. J.; Dougherty, T. J. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 105.
47. Haywood-Small, S. L.; Vernon, D. I.; Griffiths, J.; Schofield, J.; Brown, S. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 339, 569.
48. Bonnett, R. *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*; Gordon and Breach Science Publishers: Amsterdam, 2000.
49. Leznoff, C. C.; Lever, A. B. P. *Phthalocyanine-Properties and Applications*; VCH Publishers: Germany, 1989.
50. McKeown, N. B. *Phthalocyanine Materials-Synthesis Structure and Function*; Cambridge University Press: UK, 1998.

51. Hammond, R. B.; Roberts, K. J.; Docherty, R.; Edmondson, M.; Gairns, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 2, 1527.
52. Yim, S.; Heutz, S.; Jones, T. S. *Phys. Rev. B* **2003**, 67, 165308.
53. DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233, 351–371.
54. Nyokong, T. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1707–1722.
55. Chen, Y.; Hanack, M.; Blau, W. J.; Dini, D.; Liu, Y.; Lin, Y.; Bai, J. *J. Mater. Sci.* **2006**, 41, 2169–2185.
56. Durmuş, M.; Nyokong, T. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, 6, 659–668.
57. Chauke, V.; Ogunsipe, A.; Durmuş, M.; Nyokong, T. *Polyhedron* **2007**, 26, 2663–2671.
58. Idowu, M.; Nyokong, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2008**, 199, 282–290.
59. Modibane, D. K.; Nyokong, T. *Polyhedron* **2008**, 27, 1102–1110.
60. Gažo, J.; Bersuker, I. B.; Garaj, J.; Kabešová, M.; Kohout, J.; Langfelderová, H.; Melník, M.; Serátor, M.; Valach, F. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, 19, 253.
61. Fujita, T.; Ohtaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3276.
62. Ohtaki, H. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 1143.
63. Ohtaki, H.; Radnai, T. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1157.
64. Sano, M.; Maruo, T.; Yamatera, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3287.
65. Inada, Y.; Ozutsumi, K.; Funahashi, S.; Soyama, S.; Kawashima, T.; Tanaka, M. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3010.
66. Langfelderová, H.; Kabešová, M.; Garaj, J.; Gažo, J. *Z. Chem.* **1966**, 6, 32.
67. Kidd, M. R.; Sager, R. S.; Watson, W. H. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 946.
68. L. Macášková, Kabešová, M.; Garaj, J.; Gažo, J. *Monatsch. Chem.* **1973**, 104, 1473.
69. Langfelderová, H.; Kabešová, M.; Garaj, J.; Gažo, J. *Chem. Zvesti.* **1968**, 22, 42.
70. Langfelderová, H.; Serátor, M.; Garaj, J.; Gažo, J. *Chem. Zvesti.* **1974**, 28, 180.
71. Langfelderová, H.; Garaj, J.; Gažo, J. *Chem. Zvesti.* **1974**, 28, 748.
72. Tomlinson, A. A. G.; Hathaway, B. J.; Billing, B. E.; Nicholls, P. J. *Chem. Soc. A* **1969**, 65.
73. Lee, J. D.; Brown, D. S.; Melson, B. G. A. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, 25, 1378.
74. Healy, P. C.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1913.
75. Prout, C. K.; Carruthers, J. R.; Rossotti, J. C. F. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 3350.

- 76. Ball, R. D.; Hall, D.; Pickerd, C. E. F.; Waters, T. N. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 1435.
- 77. Komiyama, Y.; Lingafelter, E. C. *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 1145.
- 78. Pajunen, A. *Suom. Kemistilehti B* **1967**, 40, 32.
- 79. Djatkina, M. J.; Porai-Koshits, M. A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1959**, 125, 1030.
- 80. Bersuker, I. B. *Coord. Chem. Rev.* **1975**, 14, 357.

Metodología

2.1. Mecánica Cuántica

La mecánica cuántica trata de describir el comportamiento de las partículas atómicas en base a una serie de postulados desarrollados a principios del siglo XX. El origen de esta teoría la encontramos en la limitación encontrada en la mecánica clásica para explicar el comportamiento de las partículas microscópicas.

Ante esta limitación, Erwin Schrödinger en 1926 introduce el concepto de función de onda o función de estado ψ , así como, la ecuación que describe la dinámica de los sistemas cuánticos, impulsado por la hipótesis de de Broglie que ya había sugerido que el movimiento de los electrones debía tener una componente ondulatoria en 1923.

La posibilidad de definir una función de onda que contenga toda la información accesible de un sistema da lugar a la ecuación de Schrödinger (Ecuación 2.1).¹⁻⁴

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2.1)$$

En esta ecuación diferencial de valores propios, \hat{H} es el operador Hamiltoniano asociado a la energía de un sistema de núcleos y electrones, ψ es la función de onda que describe uno de los estados del sistema y E es la energía total del sistema en dicho estado.

El operador Hamiltoniano, en unidades atómicas, para un sistema de N electrones y M núcleos descritos por vectores de posición \vec{r}_i y \vec{R}_A , respectivamente, y en ausencia de factores adicionales (presencia de campos eléctricos o magnéticos, efectos de tipo relativista,...) viene descrito por la Ecuación 2.2.

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.2)$$

En esta expresión ∇^2 es el operador laplaciano, que contiene la derivada respecto a las coordenadas de cada electrón (i) y de cada núcleo (A), m_A es la masa del núcleo y Z_A es el número atómico del núcleo. El primer y segundo término de esta expresión representa el operador de la energía cinética de los electrones y núcleos, respectivamente. El tercer término corresponde a la energía de atracción coulombiana que se establece entre los núcleos y los electrones, el cuarto término a la energía de repulsión entre los electrones, y el quinto término a la energía de repulsión entre los núcleos.

Por tanto, de forma abreviada, el operador Hamiltoniano se puede expresar según la Ecuación 2.3.

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \quad (2.3)$$

2.1.1. Aproximación Born-Oppenheimer

El operador Hamiltoniano evalúa conjuntamente el movimiento de núcleos y electrones. Sin embargo, dado que los núcleos son mucho más pesados que los electrones se mueven más lentamente, lo cual permite desacoplar los movimientos nucleares y electrónicos.

Esta simplificación, conocida como *aproximación Born-Oppenheimer*,^{5,6} conduce al Hamiltoniano electrónico (Ecuación 2.4).

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.4)$$

Por tanto, según la aproximación Born-Oppenheimer, los electrones de una molécula se mueven en el campo fijo de los núcleos. De forma que, el Hamiltoniano depende, únicamente, de forma paramétrica de las coordenadas de los núcleos. Empleando este operador se reduce el problema a resolver la ecuación de Schrödinger electrónica (Ecuación 2.5).

$$(\hat{H}_{el} + V_N) \psi_{el}(r_i; R_A) = E_{el} \psi_{el}(r_i; R_A) \quad (2.5)$$

Siendo, V_N la energía de repulsión entre los núcleos (Ecuación 2.6).

$$V_N = \sum_{A=1}^M \sum_{B>1}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.6)$$

Para una configuración nuclear dada, el valor de V_N es constante y la ecuación de Schrödinger electrónica se resuelve considerando las coordenadas electrónicas (r_i) como variables independientes y las nucleares como parámetros fijos. De forma que en la resolución se realiza prescindiendo del término V_N , el cual se añade al final al valor propio obtenido para la energía del sistema.

Teniendo en cuenta que, normalmente, la función de ondas electrónica evoluciona muy lentamente al variar las coordenadas nucleares, el error introducido por la aproximación de Born-Oppenheimer es pequeño. Sin embargo, cuando la diferencia energética entre dos superficies de potencial de estados diferentes es

pequeña, la función de ondas electrónica varía rápidamente con las coordenadas nucleares, de forma que la aproximación deja de ser válida en la región de entrecruzamiento.

2.1.2. Aproximación Espín-Orbital

En 1925, Wolfgang Pauli indicó que eran necesarios cuatro números cuánticos para caracterizar a cada uno de los electrones de un átomo estableciendo el principio de exclusión o antisimetrización de Pauli, el cual exige que la función de onda de un colectivo de fermiones sea antisimétrico respecto al intercambio de dos de ellos. Esto conduce a que nunca puede haber dos o más electrones en un mismo átomo para los cuales los valores de todos los números cuánticos sean iguales. Sin embargo, no es hasta un año más tarde cuando Goudsmit y Uhlenbeck se dieron cuenta de que la existencia de un cuarto número cuántico indicaba la presencia de una nueva propiedad intrínseca de las partículas microscópicas, el espín.

Hasta entonces, el electrón había sido considerado como una carga puntual sin estructura. Por ello, su descripción completa dependía de sus tres coordenadas espaciales. Goudsmit y Uhlenbeck atribuyeron el cuarto número de Pauli a un movimiento extra del electrón: la rotación alrededor de su propio eje (espín) y propusieron que el número cuántico de espín m_s presentara dos únicos valores ($\alpha = 1/2, \beta = -1/2$) de forma que cada uno de ellos indicaba el sentido de la rotación del electrón.

Por tanto, el Hamiltoniano electrónico (Ecuación 2.4) no puede depender únicamente de las coordenadas espaciales $r_i(x, y, z)$ de los electrones. De ahí que para realizar una descripción completa del sistema fuera necesario especificar el espín electrónico m_s . Así, nace la aproximación de la función de onda monoelectrónica conocida como espín-orbital $\chi_i(q)$, que no es más que el producto de una función espacial monoelectrónica $\varphi_i(r)$ por una función de espín monoelectrónica α o β (Ecuación 2.7).

$$\chi_i(q) = \varphi_i(r)\alpha \quad \text{o} \quad \chi_i(q) = \varphi_i(r)\beta \quad (2.7)$$

La necesidad de introducir la función de espín para tener una función de onda monoelectrónica completa, fue corroborada por Dirac en 1930, al encontrar el origen del espín de forma natural en su desarrollo relativista de la ecuación de Schrödinger. De forma que el espín no debe entenderse como el giro del electrón alrededor de su eje sino como un efecto relativista-cuántico que genera un momento angular intrínseco, cuyas propiedades se manifiestan a través de un momento magnético no clásico.

2.2. Métodos Cuánticos

La ecuación de Schrödinger fue resuelta con exactitud para el átomo de H en 1926 y tuvo sus primeras aplicaciones casi inmediatas en el desarrollo de las teorías del enlace de valencia y de orbitales moleculares. Sin embargo, la no existencia de una solución analítica exacta de la ecuación de Schrödinger para un sistema polielectrónico da lugar al desarrollo de los métodos cuánticos, que no

son más que el desarrollo de métodos aproximados de resolución de la ecuación de Schrödinger, siendo su principal objetivo la interpretación y la predicción de la estructura molecular y la reactividad química y que da lugar a la Química Cuántica.

Los métodos cuánticos, más conocidos como métodos *ab initio* o de primeros principios, implican que los cálculos están basados únicamente en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica y que no emplean otros datos experimentales que no sean los valores de constantes físicas como la velocidad de la luz, las masas y cargas de electrones y núcleos, la constante de Planck, etc.

La aplicación de los métodos *ab initio* no habría sido posible de no ser por el destacable desarrollo que en cuestiones de velocidad de cálculo y capacidad de almacenamiento han experimentado los ordenadores durante estas últimas décadas. El vertiginoso desarrollo experimentado ha hecho de la química cuántica una herramienta imprescindible para el conocimiento químico de los sistemas, con capacidad de tratar a un nivel de cálculo adecuado sistemas cada vez más grandes y complejos.

A su vez, el conocimiento profundo y crítico de las diferentes alternativas que ofrecen los métodos cuánticos es de una importancia crucial, ya que la metodología de cálculo seleccionada a la hora de abordar un problema químico concreto puede condicionar drásticamente los resultados obtenidos en función de las limitaciones de la metodología empleada.

2.2.1. Método Hartree-Fock

El procedimiento más empleado, que establece la base para estrategias de cálculo de más alto nivel, es el método del campo autoconsistente propuesto por Hartree y Fock^{7,8} en 1930 (Self Consistent Field, SCF).

Este método se basa en la construcción de la función de onda de un sistema polielectrónico en base al producto de las N funciones espín-orbital monoeléctricas ($\chi_i(q)$) del sistema (Ecuación 2.8).

$$\Psi^{HF}(q_1, q_2, \dots, q_N) = \chi_i(q_1)\chi_j(q_2) \cdots \chi_k(q_N) \quad (2.8)$$

Esta función de onda polieletrónica se conoce como *producto de Hartree* y en ella el electrón 1 es descrito por la función espín-orbital χ_i , el electrón 2 por la función espín-orbital χ_j , etc. La principal deficiencia de esta definición es que no satisface la indistinguibilidad de los electrones, ni tampoco el principio de antisimetrización (Ecuación 2.9).

$$\Psi^{HF}(q_1, q_2, \dots, q_N) \neq -\Psi^{HF}(q_2, q_1, \dots, q_N) \quad (2.9)$$

Determinantes de Slater

El determinante de Slater nos permite obtener funciones de ondas correctamente antisimetrizadas por combinación lineal de productos de Hartree (Ecuación

2.10).

$$\Psi(q_1, q_2, \dots, q_N) = (N!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_i(q_1) & \chi_j(q_1) & \cdots & \chi_k(q_1) \\ \chi_i(q_2) & \chi_j(q_2) & \cdots & \chi_k(q_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(q_N) & \chi_j(q_N) & \cdots & \chi_k(q_N) \end{vmatrix} \quad (2.10)$$

Este determinante ubica N electrones en N espín-orbitales $(\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k)$, pero no especifica cuál de las $N!$ posibles combinaciones de electrones describe el sistema polielectrónico, sino que cada una de ellas contribuye a la función de onda. Los determinantes de Slater cumplen el principio de antisimetrización ya que al intercambiar las coordenadas de dos electrones se intercambian dos filas, lo cual cambia el signo del determinante. Además, el determinante se anula si existe más de un electrón en un espín-orbital, justificando el principio de exclusión de Pauli.

Los determinantes de Slater, normalmente, se expresan en notación abreviada (Ecuación 2.11), la cual incluye la constante de normalización y muestra sólo los elementos de la diagonal.

$$\Psi(q_1, q_2, \dots, q_N) = |\chi_i(q_1)\chi_j(q_2) \cdots \chi_k(q_N)\rangle \quad (2.11)$$

Principio variacional

Existen infinitas funciones propias Ψ_i , con su valor propio asociado E_i , que resuelven la ecuación de Schrödinger. Dado que el operador Hamiltoniano es hermítico, es decir sus funciones propias son ortonormales y sus valores propios son reales, y sus funciones propias constituyen un conjunto completo, cualquier función Φ que cumpla las condiciones de contorno se puede escribir como una combinación lineal de las funciones propias Ψ_i (Ecuación 2.12).

$$\Phi = \sum_i c_i \Psi_i \quad (2.12)$$

Según el principio variacional, la energía asociada a cualquier función Φ será siempre igual o superior a la energía del estado fundamental del sistema E_0 (Ecuación 2.13).

$$E = \frac{\int \Phi \hat{H} \Phi d\tau}{\int \Phi^2 d\tau} \geq E_0 \quad (2.13)$$

Esto permite definir un criterio para evaluar la calidad de la función de onda de prueba sobre la base de la minimización de la energía del estado fundamental.

Método del campo autoconsistente

La resolución de la ecuación de Schrödinger mediante el principio variacional hace uso del método del campo autoconsistente (Self Consistent Field, SCF). La

descripción de un sistema de N electrones mediante un determinante de Slater conduce a las correspondientes ecuaciones de valores propios (Ecuación 2.14).

$$\hat{F}(i)\chi_i(q_i) = \varepsilon_i\chi_i(q_i) \quad (2.14)$$

Siendo \hat{F} un operador efectivo monoeléctrico, denominado operador *operador de Fock* (Ecuación 2.15).

$$\hat{F}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + v^{HF}(i) \quad (2.15)$$

En la práctica se recurre a la aproximación LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) propuesta por Roothaan,⁹ donde cada orbital molecular χ_i se expresa como una combinación lineal de orbitales atómicos ϕ_s donde cada uno de los N orbitales atómicos contribuye al orbital molecular según el coeficiente c_{si} asociado (Ecuación 2.16).

$$\chi_i = \sum_{s=1}^b c_{si}\phi_s \quad (2.16)$$

La sustitución de esta ecuación en la ecuación de Hartree-Fock $\sum_s c_{si}\hat{F}\phi_s = \varepsilon_i \sum_s c_{si}\phi_s$ y su posterior integración conllevan a una serie de ecuaciones homogéneas lineales (Ecuación 2.17).

$$\sum_{s=1}^b c_{si}(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0, \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (2.17)$$

La resolución del método MO-LCAO conduce a resolver una ecuación matricial para la cual una solución no trivial será aquella donde el determinante de la matriz sea nulo (Ecuación 2.18).

$$\det(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (2.18)$$

Por tanto, se trata de resolver una ecuación de autovalores en la que C y ε se refieren a los coeficientes de los orbitales moleculares expresados en base a orbitales atómicos y energías orbitales, respectivamente, y S representa la matriz de solapamiento y F la matriz de Fock (Ecuación 2.19).

$$FC = SC\varepsilon \quad (2.19)$$

Las ecuaciones de Roothaan se deben resolver por un proceso iterativo, puesto que las integrales F_{rs} dependen de los orbitales χ_i , que a su vez dependen de los coeficientes c_{si} , que son las incógnitas. El proceso consiste en elegir inicialmente para los OM ocupados expresiones como combinaciones lineales de las funciones de base (Ecuación 2.16), las cuales se emplean para calcular el operador de Fock, calculando los elementos de la matriz y resolviendo la ecuación secular (Ecuación 2.18) para dar un conjunto inicial de ε_i . Estos valores de energía se usan para resolver la Ecuación 2.17 y obtener un conjunto mejorado de coeficientes, con los cuales se vuelve a calcular el operador de Fock, así como los elementos de la matriz hasta obtener un nuevo conjunto de energías ε_i para los OM. Este proceso

se continúa hasta que las energías de los OM no se mejoran. Por otra parte, en este proceso hay que distinguir el formalismo RHF (Restricted Hartree-Fock), que considera idéntica la componente espacial de los espín-orbitales de un par electrónico, con independencia del espín, y el formalismo UHF (Unrestricted Hartree-Fock), donde la parte espacial varía dependiendo del espín.

Funciones de base

La identificación de funciones de base que proporcionen una descripción de la función de onda Hartree-Fock de manera eficiente ha supuesto un avance crucial en la aplicación de la mecánica cuántica a sistemas químicos. Inicialmente, se buscaron funciones similares a los orbitales atómicos del átomo de hidrógeno, denominadas orbitales de Slater (Slater-type Orbitals, STO, Ecuación 2.20).¹⁰

$$\phi_i(\alpha, n, l, m; r, \theta, \varphi) = N r^{n-l} e^{-\alpha r} Y_l^m(\theta, \varphi) \quad (2.20)$$

Siendo N una constante de normalización, α el factor exponencial, r , θ y φ las coordenadas esféricas e Y_l^m los armónicos esféricos. Las letras n , l y m indican los números cuánticos principal, momento angular y magnético, respectivamente. Estas funciones convergen rápidamente pero no resultan adecuadas para un cálculo eficiente de las integrales bielectrónicas requeridas en el método HF.

La sustitución de la función radial $e^{-\alpha r}$ por $e^{-\alpha r^2}$ conduce a orbitales con forma de funciones gaussianas (Gaussian-type Orbitals, GTO, Ecuación 2.21),¹¹ que difieren de un STO en que la parte del momento angular se expresa como una función simple de las coordenadas cartesianas (x, y, z) modificadas por los exponentes (l, m, n) , que ya no corresponden a números cuánticos.

$$\phi_i(\alpha, l, m, n; x, y, z) = N e^{-\alpha r^2} x^l y^m z^n \quad (2.21)$$

Las funciones GTOs simplifican enormemente el problema de cálculo de integrales planteado para las funciones STOs. No obstante, dado que la forma de un GTO varía respecto a la de una función hidrogenoide en las zonas muy cercanas y muy distantes al núcleo atómico, se suelen emplear combinaciones lineales de varias funciones GTOs primitivas para describir cada función STO, a la cual se le conoce como *función de base contraída*.

Los trabajos de Pople y colaboradores¹² proporcionaron una optimización sistemática de los parámetros (exponentes y coeficientes) con el objeto de reproducir funciones STOs mediante combinación lineal de funciones GTOs para un gran número de átomos. Siguiendo este procedimiento, la función de onda puede describirse empleando diferentes conjuntos de funciones de base. Si cada orbital atómico queda descrito por una única función de base, se trata de una *base mínima*, mientras que la consideración de dos o tres funciones de base para cada orbital atómico conduce a las *bases doble (DZ)* y *triple (TZ)*, respectivamente. Si se hace una distinción entre los orbitales de valencia, para los que se emplean dos o más funciones, y los de capas internas, que se describen con una única función, se obtienen bases desdobladas en la valencia o *split-valence*.

El desarrollo de estas bases se debe fundamentalmente a Pople y colaboradores,^{13,14} destacando las bases M-NG, donde M indica el número de primitivas utilizadas para cada función de base contraída de los orbitales internos y N es el

análogo par los orbitales de valencia. Así, la base 6-31G emplea seis gaussianas para construir un único orbital en la descripción de las capas internas, mientras que representa la capa de valencia mediante dos orbitales, uno con tres gaussianas contraídas y otro con una función gaussiana.

Una mayor flexibilidad se obtiene mediante funciones de polarización y difusa. Las funciones de polarización^{15,16} son funciones con un momento angular mayor, es decir de tipo p para los átomos de hidrógeno, y d o f para los átomos pesados, las cuales se indican entre paréntesis a continuación de la base, o bien por un signo *. Las funciones difusas^{17,18} incluyen funciones de mayor extensión espacial de tipo s y p , las cuales se representan por el signo + cuando se incluyen para los átomos pesados y ++ cuando se aplica tanto a átomos pesados como al átomo de hidrógeno.

Como funciones de base es posible encontrar, también, las bases desarrolladas por Dunning,¹⁹⁻²² las cuales incluyen funciones de polarización empleando una descripción DZ o TZ para los electrones de valencia, las cuales se escriben como cc-pVDZ o cc-pVTZ, respectivamente. Este tipo de funciones de base pueden incluir funciones difusas, las cuales se representan por el prefijo *aug*.

2.2.2. Método Post-Hartree-Fock

En el método Hartree-Fock la interacción entre electrones se considera únicamente de un modo promediado, de forma que este método resulta insuficiente para describir correctamente muchos sistemas.

Su limitación es de origen físico, al resolverse la dinámica de los electrones en un campo medio que no permite la correlación de sus movimientos. Para corregirla, es necesario incluir la correlación electrónica.

Los denominados métodos Post-Hartree-Fock se clasifican en tres familias: los de interacción de configuraciones, los perturbativos y los *Coupled Cluster*

La energía de correlación se calcula como la diferencia entre la energía exacta y la energía Hartree-Fock (Ecuación 2.22).

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_0 \quad (2.22)$$

Método de Interacción de configuraciones

El método de interacción de configuraciones (Configuration Interaction, CI) se basa en la descripción de estados excitados del sistema mediante la construcción de nuevos determinantes de Slater obtenidos al sustituir uno o varios orbitales ocupados del determinante original por orbitales virtuales. Una combinación lineal de todos los determinantes de Slater de los diferentes estados excitados, $\Psi_0, \Psi_a^r, \Psi_{ab}^{rs}, \dots$, conduce a la expresión de la función de onda correlacionada Φ (Ecuación 2.23).

$$|\Phi\rangle = c_0 |\Psi_0\rangle + \sum_a c_a^r |\Psi_a^r\rangle + \sum_{abrs} c_{ab}^{rs} |\Psi_{ab}^{rs}\rangle + \dots \quad (2.23)$$

Siendo $|\Psi_a^r\rangle$ los determinantes monoexcitados, $|\Psi_{ab}^{rs}\rangle$ los diexcitados y así sucesivamente, según se promuevan uno, dos, tres, ... electrones desde orbitales ocupados hasta orbitales vacíos o virtuales.

La aplicación más exhaustiva de este método implica tener en cuenta todas las permutaciones de todos los electrones del sistema en todos los orbitales, lo cual se conoce como *Full Configuration Interaction, FCI*.

Dado que para la mayoría de sistemas habituales su coste computacional es prohibitivo, suele limitarse el número de excitaciones permitidas. De esta forma, cabe hablar de excitaciones simples (CIS) y procedimientos que incorporan sucesivamente excitaciones dobles (CISD), triples (CISDT) y cuádruples (CISDTQ), así como la restricción de las excitaciones a los electrones de la capa de valencia (aproximación *frozen core*).

Estrictamente, la metodología CI sólo permite la optimización de los coeficientes, $c_0, c_a^r, c_{ab}^{rs}, \dots$, asociados a cada determinante de Slater. Existen estrategias alternativas que, adicionalmente, contemplan la variación de los coeficientes de las funciones de base de cada determinante por separado, mejorando la descripción de la función de onda. Se trata de los métodos multiconfiguracionales (MultiConfigurational Self Consistent Field, MCSCF).

Una limitación de los métodos CI es el hecho de que, salvo en el caso de una aplicación FCI, no son consistentes con la talla del sistema, lo cual motivó la elaboración de metodologías como *Quadratic Configuration Interaction*.²³

Método perturbacional: Møller-Plesset

Los métodos perturbacionales de muchos cuerpos (Many-Body Perturbation Theory, MBPT) se basan en la consideración de que el Hamiltoniano del sistema es separable en dos contribuciones, una llamada *de referencia* o *Hamiltoniano de orden cero* \hat{H}_0 , de la que se conocen sus funciones y valores propios, y otra llamada *de perturbación* \hat{V} . La energía exacta y la función de ondas se expresan como suma infinita de contribuciones que contienen la energía o la función de onda de orden cero y las sucesivas correcciones, expresadas mediante potencias crecientes de \hat{V} .

Utilizando la partición propuesta por Møller-Plesset,²⁴ el Hamiltoniano de orden cero sin perturbar \hat{H}_0 se toma como suma de los operadores monoeléctricos de Fock, es decir como el Hamiltoniano Hartree-Fock \hat{H}^{HF} (Ecuación 2.24).

$$\hat{H}_0 = \sum_i \hat{F}(i) \quad (2.24)$$

Mientras que la perturbación \hat{V} , se define como la diferencia entre el Hamiltoniano electrónico molecular verdadero \hat{H} y el de orden cero \hat{H}_0 (Ecuación 2.25), el cual da cuenta de la diferencia entre las repulsiones electrónicas verdaderas y el potencial interelectrónico de Hartree-Fock.

$$\hat{V} = \hat{H} - \hat{H}_0 = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [\hat{J}_j(i) - \hat{K}_j(i)] \quad (2.25)$$

De esta forma, se puede expresar la función de onda perturbada como suma de la función de onda de orden cero sin perturbar y un parámetro perturbacional acoplado a las funciones de onda de primer, segundo, ..., orden del sistema

perturbado (Ecuación 2.26). Del mismo modo es posible expresar la energía del sistema (Ecuación 2.27).

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots \quad (2.26)$$

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots \quad (2.27)$$

Considerando que la función perturbada puede expandirse en la base del determinante de Slater sin perturbar y sus derivados poliexcitados, la suma de la energía de los dos primeros términos, orden cero y uno ($E^{(0)} + E^{(1)}$), es la energía Hartree-Fock (Ecuación 2.28), puesto que la función de onda de orden cero $\Psi^{(0)}$ coincide con la función de onda del sistema sin perturbar ψ .

$$E^{(0)} + E^{(1)} = \langle \psi | \hat{H}_0 | \psi \rangle + \langle \Psi^{(0)} | \hat{V} | \Psi^{(0)} \rangle = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle = E_{HF} \quad (2.28)$$

Por tanto, para mejorar la energía Hartree-Fock se debe obtener las correcciones para la correlación electrónica de orden n igual o mayor a dos (Ecuación 2.29), las cuales son conocidas como las correcciones MP2, MP3,... a la energía.

$$E^{(n)} = \langle \Psi^{(0)} | \hat{V} | \Psi^{(n-1)} \rangle \quad (2.29)$$

La metodología Møller Plesset no presenta el problema de la consistencia de tamaño, si bien su naturaleza perturbacional en lugar de variacional no permite asegurar que el valor de la energía obtenido sea superior al valor exacto del estado fundamental.

Método Coupled Cluster

El método Coupled Cluster surge en 1950 y su desarrollo está ligado a los métodos perturbativos. Sinanoğlu introdujo la expansión de la función de onda para sistemas moleculares y Čížek formuló la correspondiente ecuación.^{25,26} La estrategia del método consiste en expresar la función de onda como una ecuación exponencial (Ecuación 2.30).

$$\Psi_{CC} = e^{\hat{T}} \Psi_0 = (1 + \hat{T} + \frac{1}{2!} \hat{T}^2 + \frac{1}{3!} \hat{T}^3 + \dots) \Psi_0 \quad (2.30)$$

Siendo \hat{T} un sumatorio de n operadores de *cluster* \hat{T}_i (Ecuación 2.31).

$$\hat{T} = \sum_{i=1}^n \hat{T}_i \quad (2.31)$$

La aplicación de cada operador de *cluster* \hat{T}_i sobre la función de onda de referencia genera todas la excitaciones de orden i . Por ello, análogamente a lo que sucede con los métodos CI, la aplicación de un operador \hat{T} de muchos términos no resulta computacionalmente viable salvo en sistemas muy pequeños, por lo que suele truncarse la función de onda Ψ_{CC} en un cierto número de términos o nivel de excitación. Pueden realizarse aplicaciones que incluyan excitaciones

dobles (CCD),²⁷ y aditivamente simples y dobles (CCSD).²⁸ Así como, considerar perturbativamente el efecto de triexcitaciones (CCSD(T)).²³

La función de onda CCD contiene los mismos términos que la función de onda CI de mismo orden, diferenciándose de ésta en una serie de términos adicionales que hacen que la estrategia CCD sea consistente con el tamaño del sistema, aunque no es variacional. La diferencia con respecto a los métodos MP, es que los cálculos CCD consideran la suma de las dobles excitaciones a orden infinito, de forma que quedan implícitamente incluidas las excitaciones cuádruples, resultando en una determinación más precisa de la energía de correlación.

2.3. Métodos del funcional de densidad

2.3.1. Teoría del funcional de densidad (DFT)

Hohenberg y Kohn desarrollaron dos teoremas que convierten a la densidad electrónica en una propiedad esencial sobre la que construir nuevos desarrollos teóricos dentro de la mecánica cuántica.²⁹

El primer teorema dice que salvo por una constante aditiva trivial, el potencial externo de un sistema $V(\vec{r})$ y el número de electrones N , que fijan todas las propiedades del estado fundamental, vienen determinados completamente por la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$.

Mientras que el segundo teorema afirma que para una densidad de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$, definida positiva, $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$, y normalizada al número de electrones del sistema, $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$, se obtiene una energía total E_v , que depende sólo del potencial externo $V(\vec{r})$, y que es siempre mayor que la energía total exacta, $E_0 \leq E_v[\tilde{\rho}]$. La igualdad implica que $\tilde{\rho}(\vec{r})$ es la verdadera densidad electrónica del estado fundamental.

Estos dos teoremas dan a la teoría de funcionales de densidad (Density Functional Theory, DFT)^{4,30-33} un soporte riguroso convirtiéndolo en una alternativa frente a los métodos *ab initio*, basados en la función de onda, para introducir los efectos de la correlación electrónica.

La densidad electrónica da la probabilidad de encontrar a un electrón en un elemento diferencial de volumen (Ecuación 2.32).

$$\rho(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 = N d\vec{r}_1 \int \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N \quad (2.32)$$

La integración de la densidad electrónica sobre todo el espacio debe ser igual al número total de electrones en el sistema, $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$. Esta expresión es sólo función de las coordenadas espaciales, mientras que la función de onda Ψ es una función de $4N$ dimensiones, tres coordenadas espaciales y una de espín, donde N denota el número de electrones del sistema. Así pues, al utilizar la densidad electrónica en vez de la función de onda, se reduce de una manera considerable el número de variables del sistema.

A diferencia de la función de onda Ψ , la densidad es una magnitud observable del sistema y posible de determinar experimentalmente a partir de medidas de difracción de rayos X.

Hohenberg y Kohn propusieron que la energía del sistema en función de la densidad electrónica podía descomponerse en distintas contribuciones (Ecuación 2.33).

$$E_v[\rho] = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (2.33)$$

Siendo, $T[\rho]$ el funcional de la energía cinética, $V_{ne}[\rho]$ el funcional de energía potencial correspondiente a la interacción de los núcleos con los electrones y $V_{ee}[\rho]$ el funcional de la energía potencial correspondiente a la interacción interelectrónica.

De estos tres funcionales, sólo el que representa la interacción de los núcleos con los electrones $V_{ne}[\rho]$ puede expresarse en función de un potencial externo $V(\vec{r})$ (Ecuación 2.34).

$$E_v[\rho] = \int \rho(\vec{r}) V(\vec{r}) d\vec{r} + F_{HK}[\rho] \quad (2.34)$$

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (2.35)$$

De forma que, $F_{HK}[\rho]$, conocido como el funcional de Hohenberg y Kohn, resulta ser independiente del potencial externo $V(\vec{r})$ (Ecuación 2.35), puesto que el término interelectrónico $V_{ee}[\rho]$ (Ecuación 2.36) es suma de dos contribuciones independientes del potencial externo, $J[\rho]$ que representa el funcional del potencial culombiano y $V_{XC}[\rho]$ que recoge las interacciones interelectrónicas no clásicas que agrupan los efectos de correlación e intercambio.

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + V_{XC}[\rho] \quad (2.36)$$

Por tanto, no es posible conocer la forma del funcional de Hohenberg y Kohn, lo cual da lugar a que no sea posible conocer la energía del sistema a partir de la densidad.

Ecuaciones de Kohn-Sham

Kohn y Sham³⁴ propusieron un método práctico para obtener la densidad ρ , y a partir de ella la energía $E_v[\rho]$ del sistema. Para ello supusieron un sistema ficticio en el que los electrones no interaccionan y hallaron la expresión de la energía cinética exacta (Ecuación 2.37).

$$T_s[\rho_{exacta}] = \sum_{i=1}^{\infty} n_i \langle \psi_i^{NO} | -\frac{\nabla^2}{2} | \psi_i^{NO} \rangle \quad (2.37)$$

Siendo, ψ_i^{NO} los espín-orbitales naturales y n_i sus números de ocupación, $0 \leq n_i \leq 1$, es decir, las funciones y valores propios de la matriz densidad correspondiente a la función de onda exacta.

Puesto que la matriz densidad exacta no es conocida, la densidad electrónica se representa usando un conjunto de funciones monoelectrónicas (Ecuación 2.38).

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.38)$$

La energía cinética así calculada es análoga a la dada por la teoría Hartree-Fock. De forma que el funcional de la energía se puede expresar en sus distintas contribuciones (Ecuación 2.39).

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + J[\rho] + V_{XC}[\rho] \quad (2.39)$$

Donde el término $V_{XC}[\rho]$ (Ecuación 2.40) agrupa todas las interacciones interelectrónicas no clásicas, así como la diferencia entre la energía cinética exacta y la dada por el sistema no interaccionante, la cual suele ser pequeña.

$$V_{XC}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (2.40)$$

La forma exacta del funcional de correlación e intercambio $V_{XC}[\rho]$ no es conocida, lo cual da lugar a la existencia de diferentes aproximaciones dentro de la teoría del funcional de la densidad para definir los términos de correlación e intercambio. Una práctica habitual en casi todas las aproximaciones es dividir este funcional en dos contribuciones separadas de correlación e intercambio (Ecuación 2.41).

$$V_{XC}[\rho] = V_X[\rho] + V_C[\rho] \quad (2.41)$$

Aproximación de densidad local En la aproximación de densidad local (Local Density Approximation, LDA) el funcional $V_{XC}[\rho]$ depende exclusivamente de la densidad en un punto del espacio, de ahí que reciba el término de local.

En este caso, para la parte correspondiente al intercambio se toma como modelo el gas de electrones de densidad homogénea y constante, para lo cual existen diversas posibilidades. La primera fue encontrada por Dirac,³⁵ el cuál calculó la energía potencial de intercambio para un gas electrónico uniforme (Ecuación 2.42).

$$V_X^{LDA} = -c_X \rho^{1/3}(\vec{r}) \quad (2.42)$$

A esta solución siguió la obtenida por Slater³⁶ para simplificar el cálculo del intercambio en el método HF, lo cual se conoce como método $X\alpha$ (Ecuación 2.43).

$$V_{X\alpha}(\vec{r}) = -\frac{3}{2} \alpha c_X \rho^{1/3}(\vec{r}) \quad (2.43)$$

Por otra parte, el término de correlación fue estudiado por Vosko, Wilk y Nusair,³⁷ quienes determinaron una forma analítica del funcional de correlación LDA, la cual es una de las más fiables para la correlación de un gas electrónico.

En general, los métodos LDA proporcionan buenos resultados. Sin embargo, no son adecuados para tratar sistemas con enlaces débiles pues suelen sobreestimar en un 30 % la energía de los mismos.

Aproximación del gradiente generalizado Para mejorar la aproximación LDA, un paso lógico es hacer que las energías de correlación e intercambio dependan no sólo de la densidad de cada punto $\rho(\vec{r})$ sino también de la variación de la misma de un punto a otro, es decir de la derivada de la función densidad $\Delta\rho(\vec{r})$. Esto

se conoce como aproximación de gradiente generalizado (Generalized Gradient Approximation, GGA) o como correcciones de gradiente.

El procedimiento para introducir correcciones en términos de $\Delta\rho(\vec{r})$, tanto en el funcional de correlación como en el de intercambio, se realiza por medio de funciones $F(s)$, las cuales contienen las correspondientes correcciones de correlación e intercambio. La Ecuación 2.44 recoge un ejemplo donde se tiene en cuenta únicamente la corrección de intercambio.

$$V_X^{GGA}[\rho] = -c_X \int \rho^{4/3} F(s) d\vec{r}, \quad s = \frac{\Delta\rho(\vec{r})}{2(3\pi^2)^{1/3} \rho^{4/3}} \quad (2.44)$$

El funcional de intercambio que incorpora una corrección de gradiente más extendido en la actualidad es el de Becke.³⁸ Esta corrección incorpora términos de hasta productos de gradientes.

Por otra parte, el funcional de correlación no local con correcciones de gradiente más empleado es el de Lee-Yang-Parr, LYP,³⁹ y al igual que el funcional de Becke, las correcciones incluyen términos sólo hasta producto de gradientes.

Entre los funcionales de intercambio y correlación con correcciones de gradiente, cabe citar también el de Perdew-Burke-Ernzerhof, PBE,^{40,41} el cual utilizaremos en nuestros cálculos. Este funcional es una revisión del funcional PW91 que incorpora una expansión del gradiente de segundo orden para variaciones de densidad pequeñas mejorando los resultados de la densidad de un gas de electrones uniforme. El funcional PBE presenta una forma de derivación más simple que hacen de él un funcional mucho más fácil de entender, aplicar e incluso mejorar. En este caso, la función de corrección del funcional de correlación toma la siguiente forma

$$F_x^{PBE}(s) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{(1 + \frac{\mu}{\kappa} s^2)} \quad (2.45)$$

Los parámetros de la Ecuación 2.45, $\kappa = 0.804$ y $\mu = 0.2195$, fueron determinados dentro del límite local Lieb-Oxford. De forma que la corrección de gradiente de intercambio cancela la corrección de correlación para mantener la respuesta lineal de un gas de electrones uniforme.

La corrección el funcional PBE con dispersión, conocido como PBE-D.⁴²⁻⁴⁴ corrige la correlación electrónica de largo alcance mejorando la descripción de las interacciones de van der Waals, para lo cual introduce un término de energía de dispersión (Ecuación 2.46).

$$E_{vdW} = -\frac{1}{2} \sum_{A,B} f_{damp}(R_{AB}, R_A^0, R_B^0) C_{6AB} R_{AB}^{-6} \quad (2.46)$$

Donde R_{AB} es la distancia entre los átomos A y B, C_{6AB} es el correspondiente coeficiente C_6 y R_A^0, R_B^0 los radios de vdW. Esta corrección ha sido verificada que es de gran utilidad en la correcta descripción de la estructura molecular de complejos metálicos,⁴⁵⁻⁵⁰ de ahí que también haya sido utilizado en nuestros cálculos.

Otro tipo de funcionales usualmente utilizados son los funcionales híbridos, los cuales son una combinación lineal de términos de intercambio HF, local y gradiente corregido (Ecuación 2.47).

$$V_{XC}^{híbrido} = c_{HF} V_X^{HF} + c_{DFT} V_{XC}^{DFT} \quad (2.47)$$

En esta expresión general los c_i son constantes numéricas para las que existen valores prefijados o que pueden ser modificados.

Así, se ha comprobado reiteradamente en los últimos años la alta fiabilidad de la combinación BLYP, $V_X^B[\rho] + V_C^{LYP}[\rho]$, en la inclusión de correcciones de gradiente al cálculo de $V_{XC}[\rho]$. Un ejemplo es el funcional híbrido con tres parámetros propuesto por Becke y conocido como funcional B3LYP,⁵¹ que mezcla un término de intercambio HF y LDA, incluyendo otros términos de correcciones de gradiente de Becke al término de intercambio y un término de correlación que incluye el funcional LDA de VWN y la corrección de gradiente de LYP (Ecuación 2.48).

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LDA} + c_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + c_X E_X^B + E_C^{VWN} + c_C(E_C^{LYP} - E_C^{VWN}) \quad (2.48)$$

En relación a los funcionales híbridos, el funcional BHandHLYP, el cual hemos utilizado en esta tesis, tiene su origen en el método *half-and-half* propuesto por Becke en 1993,⁵² aunque su implementación en GAUSSIAN 03⁵³ presenta diferentes contribuciones (Ecuación 2.49).

$$E_{XC}^{BHHLYP} = 0.5E_X^{HF} + 0.5E_X^{LDA} + 0.5\Delta E_X^B + E_C^{LYP} \quad (2.49)$$

El funcional BHHLYP se caracteriza por presentar buenos resultados en la predicción de energías de interacción de complejos como se ha demostrado en trabajos previos.⁵⁴

2.3.2. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

El concepto de enlace es una de las ideas fundamentales en química. La Teoría de Átomos en Moléculas (*Atoms in Molecules*, AIM),^{55,56} desarrollada por Bader, proporciona una definición rigurosa, es una teoría interpretativa que ayuda a recobrar conceptos químicos a través de un estudio topológico y riguroso de la densidad electrónica. La teoría no es dependiente de ningún método de cálculo, y como punto de partida sólo necesita la densidad electrónica del sistema, que puede obtenerse por cálculos cuánticos.

Puntos críticos de enlace

Un punto crítico (*Critical Point*, CP) se define como cualquier punto asociado a una función matemática donde el gradiente de dicha función se anula ($\vec{\nabla} f = 0$). Si la función es la densidad electrónica, la cual depende de las tres variables espaciales, el vector gradiente de la densidad $\vec{\nabla}\rho$ se define como:

$$\vec{\nabla}\rho(x, y, z) = \frac{\partial\rho(x, y, z)}{\partial x} \vec{u}_x + \frac{\partial\rho(x, y, z)}{\partial y} \vec{u}_y + \frac{\partial\rho(x, y, z)}{\partial z} \vec{u}_z \quad (2.50)$$

El vector gradiente es siempre perpendicular a una superficie de densidad constante y apunta hacia el valor más alto de la función. Cada vez que este vector se anula se tiene un punto crítico de la densidad electrónica. En un mapa de densidad ρ aparecen puntos críticos en zonas interatómicas y en las posiciones de los núcleos. Aunque en realidad no se puede considerar de manera rigurosa que haya un punto crítico en los núcleos, pues debido a la condición de cúspide el gradiente de ρ presenta una discontinuidad en el núcleo. A efectos prácticos esta diferencia no causa ningún problema y ese máximo de la densidad en los núcleos se asemeja a un verdadero punto crítico.⁵⁵

Para clasificar topológicamente los puntos críticos, se debe calcular la matriz de derivadas segundas de la densidad electrónica o matriz hesiana (Ecuación 2.51).

$$\nabla^2 \rho = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (2.51)$$

La diagonalización de esta matriz permite conocer los vectores y valores propios a través del siguiente sistema de ecuaciones:

$$(\nabla^2 \rho) \vec{u}_i = \lambda_i \vec{u}_i, \quad i = 1, 2, 3 \quad (2.52)$$

Siendo λ_i el i -ésimo valor propio y \vec{u}_i el correspondiente vector propio. De forma que los tres vectores propios son ortogonales entre sí y coinciden con los llamados ejes principales de curvatura. Puesto que se trata de derivadas segundas, un valor propio positivo representa un mínimo en esa dirección y un valor negativo un máximo.

Para establecer la clasificación de los puntos críticos se define el rango r de un punto crítico como el número de valores propios no nulos. Cuando un valor propio es positivo se le asigna un valor +1, y cuando es negativo -1, de forma que la señal s viene dada por la suma de estos valores. Los puntos críticos vienen caracterizados por su rango y señal expresados por el par (r,s) .

Tabla 2.1: Clasificación de los distintos tipos de puntos críticos de densidad electrónica.

Nombre	Abreviatura	λ_1	λ_2	λ_3	(r,s)
Atractor (no) nuclear	(N)NA	-	-	-	(3,-3)
Punto crítico de enlace	BCP	-	-	+	(3,-1)
Punto crítico de anillo	RCP	-	+	+	(3,+1)
Punto crítico de jaula	CCP	+	+	+	(3,+3)

La tabla 2.1 recoge la caracterización topológica de los diferentes puntos críticos. El nombre que recibe cada punto crítico hace referencia a la topología de la densidad electrónica donde aparece. Un punto crítico (3,-3) es un máximo en todas las direcciones y al coincidir habitualmente en la posición del núcleo se denomina atractor nuclear. Aunque, existen CP(3,-3) que son máximos en todas las direcciones y no coinciden con los núcleos, son los denominados atractores no

nucleares.⁵⁶ Un punto crítico (3,-1) es un máximo en dos direcciones y un mínimo en una y aparece en un punto intermedio entre dos átomos enlazados; si además el sistema está en su configuración de equilibrio, se le denomina punto crítico de enlace. Un punto crítico de anillo es un máximo en una dirección y un mínimo en dos direcciones y aparece en moléculas que contienen estructuras tipo anillo. Por último, el punto crítico de jaula es un mínimo en todas direcciones y aparece en estructuras tridimensionales cerradas.

La suma de los valores propios de la matriz hesiana es la laplaciana de la densidad en el punto crítico (Ecuación 2.53).

$$\nabla^2 \rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (2.53)$$

Si el valor de la laplaciana en un BCP es menor que cero $\nabla^2 \rho < 0$, se tendrá una mayor concentración de carga electrónica en un entorno adyacente. Esta carga es aportada de manera compartida por los dos núcleos, y por ello a este tipo de interacción se le denomina *interacción compartida*. Si por el contrario el valor de la laplaciana en un BCP es positivo $\nabla^2 \rho > 0$, entonces, habrá una menor carga en una zona infinitesimal en torno a ese BCP, lo que se denomina *interacción de capa cerrada*.

Normalmente los enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals son interacciones de capa cerrada con valores de la laplaciana positivos, y a menudo presentan valores de densidad ρ_b en el BCP del orden de 10^{-2} u.a., mientras que los enlaces covalentes y polares son interacciones compartidas con valores de laplaciana negativos que presentan valores de ρ_b alrededor de 10^{-1} u.a., un orden de magnitud mayor que las anteriores.

Densidad de energía total en un punto crítico

La aplicación del teorema del virial^{55,56} local a cualquier punto del dominio molecular conduce a la siguiente expresión para la laplaciana de la función densidad:

$$\nabla^2 \rho(\vec{r}) = 4V(\vec{r}) + 8G(\vec{r}) \quad (2.54)$$

Donde $V(\vec{r})$ es la densidad de energía potencial y $G(\vec{r})$ es la densidad de energía cinética (Ecuación 2.55).

$$G(\vec{r}) = \frac{1}{2} N \int \vec{\nabla} \Psi^* \vec{\nabla} \Psi d\tau' \quad (2.55)$$

La Ecuación 2.54 establece un balance entre la densidad de energía cinética y el potencial corregido por el valor de la laplaciana en el punto. Puesto que $G(\vec{r})$ es una magnitud definida positiva y $V(\vec{r})$ es siempre negativa, la laplaciana de la densidad será positiva cuando $2G(\vec{r}) > V(\vec{r})$ y negativa en el caso contrario.

Esto conlleva a definir la densidad de energía total en un punto crítico (Ecuación 2.56).

$$H(\vec{r}) = G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad (2.56)$$

La densidad de energía total en un BCP, H_C , permite caracterizar el tipo de interacción.^{57,58} Un valor negativo de H_C indica que la energía potencial predomina sobre la energía cinética, lo cual puede interpretarse como una consecuencia de la acumulación de carga en el BCP, indicado por la laplaciana negativa. Al existir una acumulación de carga, interacciones donde $|V(\vec{r})| > G(\vec{r})$ y $H_C < 0$, se dice que tienen carácter covalente. En el caso de que $H_C < 0$ y $|V(\vec{r})| < 2G(\vec{r})$, con laplaciana positiva, se ha comprobado que la interacción presenta un carácter parcialmente covalente,^{57,58} mientras que $H_C > 0$ siempre es indicativo de interacciones de capa cerrada.

2.4. Mecánica Molecular

La mecánica molecular es uno de los grandes métodos de cálculo disponibles en la actualidad para el estudio de sistemas químicos.

A diferencia de los métodos cuánticos, se basa en un modelo mecano clásico simple de la estructura molecular. En este modelo, las moléculas son tratadas como un conjunto de átomos en el espacio, unidos entre sí mediante enlaces, cuyo movimiento se puede describir por las leyes de la física clásica a través de funciones de energía potencial.

La simplificación más importante de estas funciones de energía potencial es que sólo consideran los núcleos de los átomos, a veces cargas puntuales sin masa, y no existe un tratamiento explícito de los electrones. Como consecuencia directa del modelo, la energía total de una molécula se obtiene como suma de una serie de contribuciones o términos perfectamente definidos que dependen de las coordenadas espaciales de los núcleos y/o de las cargas eventuales.

Todos estos términos vienen descritos mediante una serie de expresiones matemáticas, las cuales contienen unas constantes que son determinadas mediante un proceso de parametrización, dando lugar a un campo de fuerzas.

2.4.1. Campo de fuerzas

El campo de fuerzas define los parámetros usados en la descripción de los átomos e interacciones, y el tratamiento matemático que los relaciona. Así, en primer lugar asigna a cada átomo un tipo atómico en función de su hibridación, carga y átomos a los que está unido. A cada uno de los tipos atómicos les corresponde un grupo de parámetros: constantes de fuerza, datos atómicos (radios atómicos, carga, masa,...) y valores estructurales de equilibrio. Estos parámetros se suelen obtener a partir de valores experimentales o bien se derivan de cálculos mecanocuánticos.

Finalmente, cada campo de fuerza define una ecuación de energía potencial (Ecuación 2.57), de manera que la energía de una molécula en una conformación determinada se calcula a partir de la que tendrían idealmente las partes que la constituyen. Así, la energía es relativa a un estado de referencia y se calcula como la suma de los diferentes términos que indican la penalización por el alejamiento de la idealidad de las distancias de enlace, ángulo, torsiones,...(Figura 2.1).

Aunque la ecuación matemática del campo de fuerza (Ecuación 2.57) varía entre los distintos campos de fuerza, de manera general se incluyen los siguientes términos:

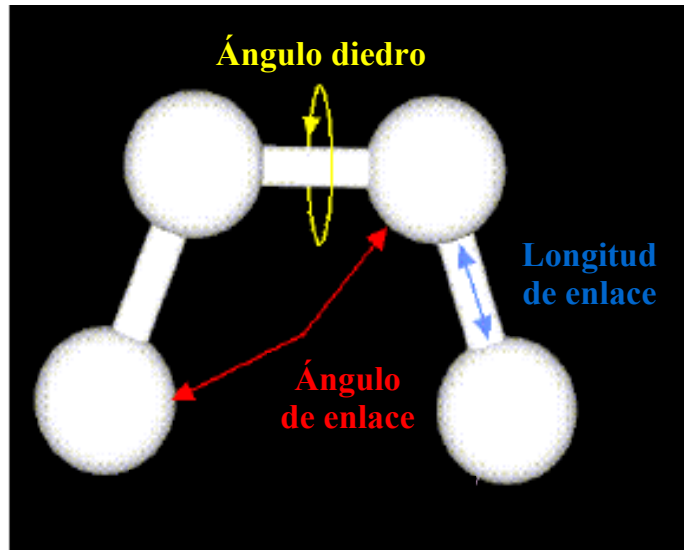


Figura 2.1: Esquema de los términos intra e intermoleculares de un campo de fuerzas.

- **Términos de interacción intramolecular:** V_{enlace} , $V_{ángulo}$, V_{diedro} , $V_{impropio}$ que representan los términos de longitud de enlace, ángulo de enlace, ángulo diedro y ángulo impropio, respectivamente.
- **Términos de interacción intermolecular:** V_{pares} , $V_{3cuerpos}$ y $V_{4cuerpos}$ que representan los términos de interacción de dos cuerpos, tres cuerpos y de cuatro cuerpos, respectivamente.
- **Término de potencial externo:** $V_{externo}$ que representa un campo de potencial externo.

En la Ecuación 2.57 los vectores de posición \vec{r}_a , \vec{r}_b , \vec{r}_c y \vec{r}_d están referidos a la posición de los átomos que están implicados, específicamente en una interacción. Y el vector R^N indica la dependencia del término con los efectos de muchos cuerpos. Mientras que N_{enlace} , $N_{ángulo}$, N_{diedro} y $N_{impropio}$ están referidos al número de las respectivas interacciones presentes en el sistema simulado, siendo los índices i_{enlace} , $i_{ángulo}$, i_{diedro} e $i_{impropio}$ las interacciones individuales específicas de cada tipo. De modo que todas las interacciones individuales deben especificarse.

$$\begin{aligned} V(r_1, r_2, \dots, r_N) = & \sum_{\text{enlace}} V_{\text{enlace}}(i_{\text{enlace}}, \vec{r}_a, \vec{r}_b) \\ & + \sum_{\text{ángulo}} V_{\text{ángulo}}(i_{\text{ángulo}}, \vec{r}_a, \vec{r}_b, \vec{r}_c) \\ & + \sum_{\text{diedro}} V_{\text{diedro}}(i_{\text{diedro}}, \vec{r}_a, \vec{r}_b, \vec{r}_c, \vec{r}_d) \\ & + \sum_{\text{impropio}} V_{\text{impropio}}(i_{\text{impropio}}, \vec{r}_a, \vec{r}_b, \vec{r}_c, \vec{r}_d) \\ & + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N V_{\text{pares}}(i, j, |\vec{r}_i - \vec{r}_j|) \\ & + \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j>i}^{N-1} \sum_{k>j}^N V_{\text{3cuerpos}}(i, j, k, \vec{r}_i, \vec{r}_j, \vec{r}_k) \\ & + \sum_{i=1}^{N-3} \sum_{j>i}^{N-2} \sum_{k>j}^{N-1} \sum_{n>k}^N V_{\text{4cuerpos}}(i, j, k, n, \vec{r}_i, \vec{r}_j, \vec{r}_k, \vec{r}_n) \\ & + \sum_{i=1}^N V_{\text{externo}}(i, \vec{r}_i, \vec{v}_i) \end{aligned} \quad (2.57)$$

Los términos de enlace intramoleculares son contabilizados, para lo cual es necesario especificar los átomos involucrados en una interacción para poder introducir todos los parámetros que definen el potencial.

Por otra parte, los índices i, j (y k, n) aparecen en los términos de interacción de dos cuerpos (y tres o cuatro cuerpos) indicando los átomos involucrados en la interacción.

Los términos de interacción de dos cuerpos surgen de las interacciones de van der Waals y electrostáticas de Coulomb. Mientras que los términos de interacción de tres cuerpos se definen por ejemplo en interacciones por enlace de hidrógeno para algunos campos de fuerza. En este caso, las interacciones de no enlace de tres cuerpos y cuatro cuerpos, también, se especifican atendiendo a los tipos atómicos. Existen un gran número de interacciones intermoleculares, por eso éstas se especifican de acuerdo a los tipos atómicos.

2.4.2. Desarrollo de los campos de fuerzas

En la práctica el desarrollo de un campo de fuerzas conlleva en primer lugar la suposición de un conjunto de ecuaciones (Ecuación 2.57) y su parametrización, a lo cual le siguen una serie de reparametrizaciones hasta llegar a una concordancia entre los valores calculados y los datos experimentales, o bien con los datos de referencia tomados de cálculos mecano-cuánticos.

La evolución en el proceso de desarrollo de los distintos campos de fuerzas es constante. Desde la aparición del primer campo de fuerzas han sido muchas las modificaciones introducidas para reproducir más fielmente la estructura y las propiedades de los diferentes tipos de moléculas.

No existen reglas sobre el número de funciones de energía potencial que debe contener un campo de fuerzas. La Tabla 2.2 recoge algunos de los campos de fuerzas diseñados, así como su campo de aplicación.

Tabla 2.2: Campos de fuerzas para cálculos de mecánica molecular.

Campo de fuerzas	Aplicación
MM1/MMP1 ⁵⁹	Hidrocarburos/Sistemas conjugados
ECEPP ⁶⁰	Péptidos
PCK5/PCK6 ⁶¹	Estructuras cristalinas
MM2 ⁶²	Hidrocarburos y moléculas orgánicas con heteroátomos
AMBER ⁶³	Péptidos y ácidos nucleicos
CHARMM ⁶⁴	Péptidos y ácidos nucleicos
OPLS ⁶⁵	Líquidos
MM3 ⁶⁶⁻⁶⁸	Hidrocarburos. Revisión del MM2
CFF93 ⁶⁹	Péptidos y proteínas
UFF ⁷⁰	Compuestos orgánicos e inorgánicos
MM4 ⁷¹⁻⁷⁴	Hidrocarburos. Revisión del MM3

En relación a la forma funcional que cada uno de los campos de fuerzas desarrollados adopta, los campos de fuerzas como AMBER,⁶³ CHARMM,⁶⁴ OPLS,⁶⁵ MM2⁶² se caracterizan por no contener términos cruzados y además porque los términos de flexión y tensión vienen descritos mediante funciones armónicas, mientras que el campo de fuerzas MM3⁶⁶⁻⁶⁸ y CFF93⁶⁹ consideran términos cúbicos y superiores para describir las energías de tensión y flexión, así como términos cruzados. En el caso del campo de fuerzas MM4⁷¹⁻⁷⁴ además de los términos mencionados, se incluyen efectos químicos como la electronegatividad y la hiperconjugación.

El desarrollo del campo de fuerzas continua siendo uno de los mayores problemas en la expansión del campo de aplicación a ciertas áreas de la química debido a la gran variedad de grupos funcionales complejos presentes en una misma estructura, a la insuficiencia de parámetros y su baja transferabilidad de un campo de fuerzas a otro, así como, a la falta de algoritmos que resuelvan satisfactoriamente algunas de las funciones de energía potencial.

2.5. Dinámica Molecular clásica

La Dinámica Molecular clásica es una técnica de simulación computacional que permite estudiar las propiedades de sistemas de muchas partículas en equilibrio. La evolución temporal del sistema de partículas, que interactúan mediante cierto potencial, se calcula por integración numérica de las ecuaciones de movimiento clásicas. El primer trabajo que propuso el uso de DM fue presentado por Alder y Wainwright en 1957 con la investigación del diagrama de fases de un sistema de esferas rígidas⁷⁵.

La técnica de simulación de Dinámica Molecular (DM) es una poderosa herramienta para el estudio de sistemas complejos de la materia. Esta técnica permite calcular las trayectorias (las diferentes posiciones de las partículas en función del

tiempo) de los átomos o partículas que forman el sistema y esto nos permite simular el comportamiento microscópico del sistema. A partir de ese conocimiento se pueden obtener los valores de diferentes propiedades macroscópicas (tanto estáticas como dinámicas).

La Dinámica Molecular clásica tiene su origen en la Mecánica Estadística, donde el sistema clásico se describe por el Hamiltoniano clásico H , el cual es función de las coordenadas \vec{r} y de los momentos \vec{p} (Ecuación 2.58).

$$H = H(\vec{r}, \vec{p}) = K(\vec{p}) + U(\vec{r}) = \sum_i \frac{p_i^2}{2m_i} + U(\vec{r}) \quad (2.58)$$

Siendo, $K(\vec{p})$ la energía cinética, $U(\vec{r})$ la energía potencial, \vec{p} el momento lineal y m la masa de la partícula i .

Por tanto, un estado microscópico del sistema se caracteriza por un conjunto de valores $\{\vec{r}, \vec{p}\}$, los cuales corresponden a un punto del espacio de fases definido en base a las coordenadas y momentos.

Para obtener el promedio termodinámico de alguna propiedad del sistema es necesario conocer la probabilidad de encontrar al sistema en cada uno de los puntos del espacio de fases. Esta distribución de probabilidad, $\rho(\vec{r}, \vec{p})$, viene dada por la distribución de Boltzmann (Ecuación 2.59).

$$\rho(\vec{r}, \vec{p}) = \frac{e^{-H(\vec{r}, \vec{p})/k_B T}}{Z} \quad (2.59)$$

Donde la función de partición Z es la integral sobre todo el espacio de fases del factor exponencial de Boltzmann $e^{-H(\vec{r}, \vec{p})/k_B T}$. Conocida la función de distribución se puede calcular el promedio de cualquier propiedad de interés $A(\vec{r}, \vec{p})$ (Ecuación 2.60).

$$\langle A(\vec{r}, \vec{p}) \rangle_z = \int_V \int_{-\infty}^{\infty} \rho(\vec{r}, \vec{p}) A(\vec{r}, \vec{p}) d\vec{r} d\vec{p} \quad (2.60)$$

El promedio de una propiedad, así calculada, se denomina *promedio termodinámico* puesto que en su cálculo se han tenido en cuenta todos los posibles estados del sistema, lo cual constituye a su vez un reto computacionalmente costoso debido a la necesidad de conocer simultáneamente la probabilidad de Boltzmann para cada uno de los estados.

Un método alternativo para calcular las propiedades promedio de un sistema es seguir la dinámica de un punto configuracional a través del espacio de fases en vez de promediar para un instante todas los puntos configuracionales sobre todo el espacio configuracional. Por tanto, el promedio calculado a partir de los puntos configuracionales visitados se conoce como *promedio dinámico*. De modo que es posible calcular el promedio dinámico de alguna propiedad dinámica $A(\vec{r}, \vec{p})$ del sistema a partir de la trayectoria (Ecuación 2.61).

$$\langle A(\vec{r}, \vec{p}) \rangle_z = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} A(\vec{r}(t), \vec{p}(t)) dt \quad (2.61)$$

Siendo, τ el tiempo de duración de la simulación. Este método permite que el cómputo del promedio dinámico sea computacionalmente menos costoso.

Resumiendo los dos métodos descritos, las propiedades de un sistema pueden calcularse como:

- Promedio termodinámico: calculado a partir del promedio de todos los puntos configuracionales del espacio de fases en un instante.
- Promedio dinámico: calculado a partir del promedio de un único punto configuracional del espacio de fases a lo largo del tiempo.

En el caso del promedio dinámico, si la configuración seguida a lo largo del tiempo cubre todo el espacio de fases, entonces el promedio dinámico converge al promedio termodinámico. La hipótesis ergódica establece que el promedio termodinámico y el promedio dinámico serán absolutamente equivalente para trayectorias de simulación infinitas (Ecuación 2.62).

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \langle A(\vec{r}, \vec{p}) \rangle_{\tau} = \langle A(\vec{r}, \vec{p}) \rangle_z \quad (2.62)$$

Esta hipótesis implica que el sistema tenga que estar en equilibrio y su cumplimiento es lo que justifica que las simulaciones de dinámica molecular puedan utilizarse para el cálculo de los promedios termodinámicos del sistema.

En el equilibrio, el promedio termodinámico de una propiedad que calculamos no depende del instante inicial t_0 , para valores de $t \rightarrow \infty$. De forma que es posible, una vez demostrado que los tiempos de simulación empleados garantizan el haber alcanzado el equilibrio, el cálculo de propiedades estáticas y dinámicas.

- Dinámicas: vienen determinadas por funciones de correlación temporal del movimiento de las partículas. Un ejemplo característico es el coeficiente de difusión (D).
- Estáticas: no dependen explícitamente del movimiento de las partículas, como por ejemplo la capacidad calorífica.

2.5.1. Ecuaciones de movimiento de Newton

En las simulaciones de DM se supone que la dinámica de las partículas (átomos, moléculas, ...) está gobernada por las leyes de la mecánica clásica, es decir el movimiento de las partículas se realiza de acuerdo con las leyes de Newton del movimiento.

Para un sistema aislado de N partículas, la segunda ley de Newton indica:

$$\vec{F}_i(\vec{r}_1 \cdots \vec{r}_N) = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} \quad (2.63)$$

Donde, m_i y \vec{r}_i son, respectivamente, la masa y el vector posición de la partícula i . Siendo \vec{F}_i la fuerza neta que actúa sobre la partícula i .

Así, la fuerza que actúa sobre la partícula i viene dada por el gradiente de la función de energía potencial $U(\vec{r})$, la cual está en función de todas las coordenadas atómicas \vec{r} del sistema (Ecuación 2.64).

$$\vec{F}_i = -\vec{\nabla}_i U(\vec{r}) \quad (2.64)$$

Entre las propiedades más características de la ecuación de movimiento de Newton hay que destacar que dicha ecuación permite conservar la energía del

sistema, puesto que U y, por tanto, H no dependen explícitamente del tiempo ni de la velocidad, así como el momento lineal y angular, ya que la función potencial U sólo depende de la distancia entre las partículas si no hay presente ningún campo externo.

En las simulaciones de Dinámica Molecular se integran el conjunto de N ecuaciones diferenciales de movimiento de Newton para determinar cómo varía la posición de las partículas en función del tiempo. La energía térmica asociada a la energía cinética permite que la configuración de partida pueda sobrepasar ciertas barreras de potencial muestreando, así, distintas regiones del espacio de fases.

2.5.2. Algoritmos de integración

La resolución de las ecuaciones de movimiento clásico para un sistema de más de dos partículas que interactúan no es analítica. En Dinámica Molecular la solución aproximada se basa en métodos de diferencias finitas, siendo muy importante el método empleado para la resolución del sistema de ecuaciones diferenciales planteado. A partir de las posiciones y velocidades de las partículas a un tiempo t hay que obtener con suficiente precisión esas posiciones y velocidades para un tiempo $t + \Delta t$ (Ecuación 2.65).

$$\vec{r}_i(t), \vec{v}_i(t) \Rightarrow \vec{r}_i(t + \Delta t), \vec{v}_i(t + \Delta t) \quad (2.65)$$

La resolución del sistema de ecuaciones por el método de diferencias finitas parte de la expansión en series de Taylor (Ecuación 2.66).

$$\begin{aligned} \vec{r}(t + \Delta t) &= \vec{r}(t) + \frac{d\vec{r}}{dt}(t)\Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2\vec{r}}{dt^2}(t)\Delta t^2 + \dots \\ &= \vec{r}(t) + \vec{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2} \vec{a}(t)\Delta t^2 + \dots \end{aligned} \quad (2.66)$$

Donde $\vec{v}(t)$ es el vector velocidad y $\vec{a}(t)$ es la aceleración. Si se reescribe la expansión de forma discreta, usando \vec{r}_n para indicar la posición en el paso n (tiempo t) y \vec{r}_{n+1} para indicar la posición en el paso $n + 1$ (tiempo $t + \Delta t$) tenemos que:

$$\vec{r}_{n+1} = \vec{r}_n + \vec{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\vec{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (2.67)$$

Siendo $O(\Delta t^n)$ el término de orden n . Con esta información es posible conocer la velocidad \vec{v}_{n+1} en el paso $n + 1$ (Ecuación 2.68).

$$\vec{v}_{n+1} = (\vec{r}_{n+1} - \vec{r}_n) / \Delta t \quad (2.68)$$

Por tanto, las Ecuaciones 2.67 y 2.68 forman el algoritmo de integración. De forma que conocida la posición \vec{r}_n , la velocidad \vec{v}_n y la fuerza \vec{F}_n en el paso n , estas ecuaciones permiten calcular la posición \vec{r}_{n+1} y la velocidad \vec{v}_{n+1} en el paso $n + 1$.

Esta formulación resulta trivial y los resultados son poco precisos, pero nuevos algoritmos han sido desarrollados utilizando el mismo razonamiento, siendo uno de los más utilizados el algoritmo de Verlet del cual haremos uso en el desarrollo de las simulaciones de dinámica molecular realizadas en esta tesis.

Algoritmo de Verlet

Es uno de los algoritmos numéricos para la integración del centro de masas de una partícula o partículas en movimiento más populares. El método emplea las posiciones y aceleraciones a un tiempo t y las posiciones a un tiempo $t - \Delta t$ (Ecuación 2.69) para predecir las posiciones a un tiempo $t + \Delta t$ (Ecuación 2.70).

$$\vec{r}_{n-1} = \vec{r}_n + \vec{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\vec{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 - O(\Delta t^3) \quad (2.69)$$

$$\vec{r}_{n+1} = \vec{r}_n + \vec{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\vec{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (2.70)$$

La suma de ambas expansiones da lugar a un nuevo algoritmo que permite propagar la posición (Ecuación 2.71).

$$\vec{r}_{n+1} = 2\vec{r}_n - \vec{r}_{n-1} + \frac{\vec{F}_n}{m} \Delta t^2 + O(\Delta t^4) \quad (2.71)$$

Una vez calculadas las posiciones se calculan las velocidades, las cuales vienen dadas por la expresión siguiente:

$$\vec{v}_n = \frac{\vec{r}_{n+1} - \vec{r}_{n-1}}{2\Delta t} + O(\Delta t^3) \quad (2.72)$$

Las posiciones vienen afectadas por un error del orden de Δt^4 y las velocidades por un error del orden de Δt^3 . A partir del algoritmo de Verlet surgen modificaciones como son:

- Modificación de Verlet Leapfrog (LF).

Este algoritmo tiene en cuenta las velocidades en la mitad del paso de integración (Ecuación 2.73 y 2.74).

$$\vec{r}_{n+1} = \vec{r}_n + \vec{v}_{n+1/2} \Delta t \quad (2.73)$$

$$\vec{v}_{n+1/2} = \vec{v}_{n-1/2} + \frac{\vec{F}_n}{m} \Delta t \quad (2.74)$$

De modo que, si se necesita la velocidad a tiempo t se puede calcular como promedio (Ecuación 2.75).

$$\vec{v}_n = \frac{\vec{v}_{n+1/2} + \vec{v}_{n-1/2}}{2} \quad (2.75)$$

- Modificación de Velocidad de Verlet (VV).

El algoritmo VV supone que las posiciones, velocidades y fuerzas son conocidas en cada tiempo de paso. El algoritmo procede en los siguientes pasos como sigue.

En el primer paso se calcula las posiciones a un tamaño de paso (Ecuación 2.76).

$$\vec{r}_{n+1} = \vec{r}_n + \vec{v}_n \Delta t + \frac{1}{2} \left(\frac{\vec{F}_n}{m} \right) \Delta t^2 \quad (2.76)$$

En un segundo paso se calcula la velocidad a la mitad de paso (Ecuación 2.77).

$$\vec{v}_{n+1/2} = \vec{v}_n + \frac{1}{2} \left(\frac{\vec{F}_n}{m} \right) \Delta t \quad (2.77)$$

Usando las nuevas posiciones, se obtienen las fuerzas $F(t + \Delta t)$, con las cuales se calcula la velocidad a un tamaño de paso (Ecuación 2.78).

$$\vec{v}_{n+1} = \vec{v}_{n+1/2} + \frac{1}{2} \left(\frac{\vec{F}_{n+1}}{m} \right) \Delta t \quad (2.78)$$

2.5.3. Selección del tiempo de paso de integración

El tiempo de paso de integración es un parámetro importante que determina la magnitud del error asociado al algoritmo de integración utilizado. De modo que si $\Delta t \rightarrow 0$ la precisión del algoritmo de integración será muy buena pero la evolución será muy lenta y si $\Delta t \rightarrow \infty$ la precisión será muy mala pero su evolución muy rápida.

Por tanto, para la selección de algoritmos adecuados en DM hay que llegar a un compromiso entre la precisión del algoritmo de integración, el coste computacional y la estabilidad en la propagación de la trayectoria.

Esto conlleva que en la elección del tiempo de paso de integración tengamos que tener en cuenta la naturaleza del sistema simulado. Así, un tiempo de paso apropiado debe de ser más pequeño que el periodo de los movimientos más rápidos del sistema. Así, si τ es el periodo del movimiento más rápido, entonces Δt debe de ser, aproximadamente, veinte veces más pequeño $\tau / \Delta t \approx 20$.

En el caso de estudio de biomoléculas, los movimientos más rápidos son las tensiones de enlace entre los átomos de hidrógenos y átomos pesados. La frecuencia de oscilación de estos enlaces son de 3000 cm^{-1} , aproximadamente, lo cual da lugar a un periodo del movimiento de 10 fs, por lo que sería necesario utilizar un tiempo de paso de 0.5 fs. Este hecho conduce a que las simulaciones llevadas a cabo en la actualidad para este tipo de sistema estén en el orden de los nanosegundos (10^{-9} s).

La verificación de la estabilidad de la simulación con el tiempo de paso seleccionado se hace sobre la base de la conservación de la energía del sistema. Una simulación se considerará estable cuando la fluctuación energía total del sistema ΔH presente una relación con respecto al valor absoluto de la energía total del mismo del siguiente orden:

$$\frac{\Delta H}{H} < 10^{-4} \quad (2.79)$$

Otra propiedad que también nos aporta información acerca de la estabilidad de la simulación es el momento lineal y angular del sistema, el cual ha de conservarse, manteniéndose constante a lo largo de la simulación.

2.5.4. Etapas de una simulación de Dinámica Molecular

En una simulación de Dinámica Molecular pueden diferenciarse tres etapas.

- **Termalización** Una vez asignadas las coordenadas iniciales a cada partícula del sistema, se comienza la simulación asignando aleatoriamente las velocidades iniciales a cada partícula siguiendo una distribución de Boltzmann consistente con la temperatura requerida dada por el principio de equipartición de la energía (Ecuación 2.80).

$$\langle v^2 \rangle = \frac{3k_B T_0}{m} \quad \text{ó bien} \quad \langle v_i^2 \rangle = \frac{k_B T_0}{m} \quad \text{con } i = x, y, z \quad (2.80)$$

Donde T_0 es la temperatura requerida y k_B la constante de Boltzmann.

Inicialmente las velocidades de todas las partículas son reescaladas para lograr un momento lineal neto o resultante nulo. Durante la termalización se lleva a cabo una simulación en la que se reescalan las velocidades repetidas veces para llevar el sistema a la temperatura requerida y a un equilibrio dinámico.

Cuando dejan de ser necesarios los reescalados de las velocidades, se ha estabilizado la temperatura y alcanzado el estado de equilibrio térmico, dando por terminada la etapa de termalización.

- **Equilibración** Período de tiempo dado, que contiene un número significativo de pasos de simulación donde no es necesario reescalar las velocidades, y que asegura que el hamiltoniano del sistema permanece constante y que el sistema está en equilibrio.
- **Producción** Una vez alcanzado el equilibrio, se deja evolucionar el sistema y se almacenan, al menos, las posiciones y velocidades de las partículas para su análisis, en el cual se tratarán de calcular las propiedades estáticas y dinámicas del sistema a partir de un tratamiento, muchas veces estadístico, de las posiciones y velocidades que se almacenaron en esta etapa de la simulación.

2.5.5. Colectivos utilizados en Dinámica Molecular

En un principio la técnica de Dinámica Molecular fue utilizada para el estudio en el tiempo de sistemas clásicos formados por N partículas en un cierto volumen V . En dichas simulaciones la energía, E , es una constante del movimiento con lo cual las propiedades calculadas a partir del promedio temporal de la simulación corresponden al colectivo microcanónico, NVE.

Posteriormente, nació la necesidad de estudiar sistemas bajo otros colectivos, como el colectivo canónico (NVT), el cual está asociado a la energía libre de Helmholtz, y el colectivo isotérmico-isobárico (NPT), asociado a la energía libre de Gibbs.

Colectivo NVT

Bajo el colectivo NVT la temperatura promedio del sistema se mantiene constante durante la simulación, $\langle T \rangle = T_0$, al reescalar las velocidades de las partículas del sistema en un factor $(T_0/T)^{1/2}$ cada cierto número de pasos, siendo T la temperatura instantánea y T_0 la temperatura requerida.

Este colectivo se usa en la etapa de equilibración del sistema o en el desarrollo de simulaciones de dinámica molecular a temperatura constante. El método de reescalado de velocidades da lugar a la aparición del termostato, el cual mediante el acoplamiento de un baño a la temperatura T_0 permite reescalar las velocidades de las partículas. Entre los termostatos más utilizados se encuentran el termostato de Berendsen⁷⁶ y el de Nosé-Hoover.^{77,78}

■ Termostato Berendsen.

En el algoritmo de Berendsen la temperatura instantánea se aproxima a la temperatura requerida reescalando por un factor λ las velocidades en cada paso (Ecuación 2.81).

$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{2\tau_T} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) \right]^{1/2} \quad (2.81)$$

Siendo Δt el tiempo de paso y τ_T el tiempo de relajación característico. En el caso de simulaciones de agua pura se ha concluido que un valor adecuado para el tiempo de relajación oscila entorno a 0.4 ps. El algoritmo de Berendsen conserva el momento total pero no la energía. Este algoritmo reproduce propiedades canónicas que difieren de la media canónica en $O(1/N)$.⁷⁹

■ Termostato Nosé-Hoover.

El algoritmo Nosé-Hoover modifica las ecuaciones de Newton introduciendo un nuevo término, el coeficiente de fricción del termostato χ_n , el cual da lugar a una nueva ecuación para el cálculo de las velocidades de las partículas del sistema (Ecuación 2.82).

$$\frac{d\vec{v}_n}{dt} = \frac{\vec{F}_n}{m} - \chi_n \vec{v}_n \quad (2.82)$$

El coeficiente de fricción del termostato, χ_n , está controlado por la ecuación diferencial de primer orden (Ecuación 2.83).

$$\frac{d\chi_n}{dt} = \frac{N_f k_b}{Q} (T - T_0) \quad (2.83)$$

Donde Q es la masa efectiva del termostato, N_f el número de grados de libertad del sistema, T la temperatura instantánea y T_0 la temperatura requerida en la simulación.

Si se utiliza el algoritmo LF el coeficiente de fricción, χ_n , se almacena en cada mitad de paso de simulación. En el caso del algoritmo VV, el algoritmo Hoover se aplica en las dos etapas en concordancia con el principio de Martyna y colaboradores⁸⁰ para desarrollar el integrador reversible. El termostato de Nosé-Hoover aunque es muy preciso presenta problemas de ergodicidad, por lo cual suele ser acoplado a otro termostatos o a una cadena de ellos, como ocurre en el caso del termostato Nosé-Langevin el cual combina la precisión del termostato de Nosé-Hoover y la ergodicidad de la dinámica Langevin.⁸¹

Colectivo NPT

Bajo el colectivo NPT es la presión promedio del sistema la que permanece constante a lo largo de la simulación, $\langle P \rangle = P_0$. Para incluir el volumen como una variable dinámica, las posiciones y momentos de todas las partículas son reescaladas por un factor proporcional a la raíz cúbica del volumen del sistema.

Existen varios métodos que permiten controlar la presión del sistema mediante el acoplamiento de un barostato,⁸²⁻⁸⁴ siendo el barostato de Berendsen⁷⁶ y el de Nosé-Hoover los dos más empleados.^{77,78} Normalmente, las simulaciones desarrolladas bajo el colectivo NPT suelen acoplar termostato y barostato.

■ Barostato Berendsen.

En este caso, al igual que ya ocurriera con el termostato, las coordenadas de cada átomo se reescalán en cada paso de simulación por un factor μ (Ecuación 2.84) con el objeto de aproximar la presión instantánea P a la presión requerida P_0 .

$$\mu = \left[1 - \frac{\Delta t}{\tau_p} (P_0 - P) \right]^{1/3} \quad (2.84)$$

Siendo Δt el tiempo de paso y τ_p el tiempo de relajación característico. Para simulaciones de agua pura se ha observado que el tiempo de relajación puede oscilar entre 0.01-0.1 ps. La presión instantánea puede ser calculada de la siguiente forma:

$$P = \frac{2}{3V} \left[E_k + \frac{1}{2} \sum_{i < j} \vec{r}_{ij} \vec{F}_{ij} \right] \quad (2.85)$$

Donde V es el volumen, E_k la energía cinética, \vec{r}_{ij} la distancia entre la partícula i y j y \vec{F}_{ij} la fuerza ejercida sobre la partícula j por la partícula i . Este método no altera la trayectoria de simulación y es fácil de implementar, aunque no es posible determinar el origen de las fluctuaciones observadas.

- Barostato Nosé-Hoover.

La introducción del coeficiente de fricción del barostato η_n en las ecuaciones de Newton da lugar a una nueva formulación para el cálculo de las posiciones de las partículas del sistema (Ecuación 2.86).

$$\frac{d\vec{r}_n}{dt} = \vec{v}_n + \eta_n(\vec{r}_n - \vec{R}_0) \quad (2.86)$$

Siendo \vec{R}_0 el centro de masas del sistema. El uso acoplado del termostato y del barostato Nosé-Hoover conlleva a definir al coeficiente de fricción del barostato, η_n , en función del coeficiente de fricción del termostato, χ_n , (Ecuación 2.87).

$$\frac{d\eta_n}{dt} = \frac{3}{W}V(P - P_0) - \chi_n\eta_n \quad (2.87)$$

Donde W es la masa efectiva del barostato, P la presión instantánea y P_0 la presión requerida en la simulación. En este caso son necesarias muchas iteraciones para conseguir la convergencia de la presión.

2.5.6. Condiciones de contorno

El tratamiento correcto de las condiciones de contorno y de los límites del sistema simulado son fundamentales para que los métodos de simulación puedan estimar propiedades macroscópicas con un número relativamente pequeño de partículas.

Puesto que los sistemas simulados en dinámica molecular son relativamente pequeños a escala macroscópica, un elevado porcentaje de los átomos se encontrarían rodeados de vacío. Esto generaría efectos frontera, es decir, desviaciones del comportamiento de los átomos en los límites del sistema respecto a los que se encuentran en el seno de éste.

La forma de evitar estos efectos cuando se simula medios condensados, líquidos y sólidos, es estableciendo condiciones de contorno periódicas (Periodic Boundary Conditions, PBC), de forma que se simula un sistema infinito al generar réplicas de la celda original del sistema en todas las direcciones. En un sistema tridimensional cúbico, cada celda tendrá 26 celdas vecinas (Figura 2.2).

Las coordenadas de las partículas en las celdas de la imagen se obtienen sumando/restando múltiplos enteros de los lados de la caja, de manera que si una partícula de la celda abandona la celda durante la simulación, ésta es reemplazada por una partícula imagen que penetra por el otro lado.

Además de la celda cúbica, que es el sistema periódico más sencillo, hay otras formas apropiadas que pueden llenar todo el espacio mediante operaciones de

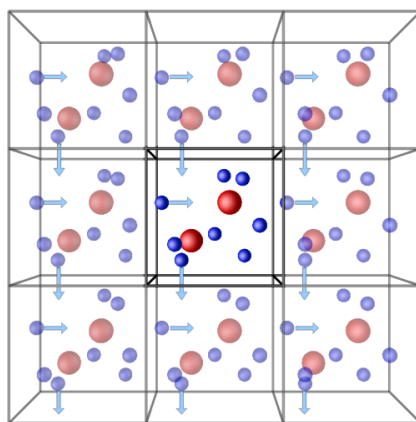


Figura 2.2: Representación de las condiciones periódicas de contorno para un sistema cúbico en dos dimensiones.

traslación de la caja central en tres dimensiones como son el paralelepípedo, el prisma hexagonal, el octaedro truncado, el dodecaedro rómbico y el dodecaedro elongado.⁷⁹

Una clara limitación de una celda periódica es que no es posible conseguir fluctuaciones con una longitud de onda mayor que la longitud de la caja o celda. Por otra parte, si las interacciones son significativas a distancias superiores al tamaño de la caja se tiende a exagerar el orden a larga distancia en el sistema.

2.5.7. Interacciones intermoleculares de corto y largo alcance

La clasificación más general de las distintas contribuciones a la energía intermolecular se basa en la separación entre las interacciones de corto y de largo alcance.

■ Interacciones de corto alcance

La energía de interacción presenta un comportamiento exponencial con la distancia entre las partículas que interaccionan, $\exp(-kR)$ ($k = \text{constante}$). Tienen su origen en el solapamiento de las densidades electrónicas entre los átomos y/o moléculas a distancias de enlace. Por tanto, los enlaces químicos son esencialmente interacciones de corto alcance, al igual que las fuerzas repulsivas que evitan el colapso entre los átomos y que dan lugar a la repulsión de intercambio.

■ Interacciones de largo alcance

La energía de interacción presenta una relación inversa con la distancia, R^{-n} . Las interacciones de largo alcance son entendidas y clasificadas en términos de la Física Clásica en: contribución electrostática, de inducción y de dispersión

En un sistema de N átomos habría que calcular $O(N^2)$ interacciones no enlazantes entre todos los pares de átomos. Sin embargo, en el caso de las interacciones

de corto alcance como van der Waals, el potencial de Lennard-Jones decae muy rápidamente con la distancia (r^{-6}), por lo que no se justifica el cálculo de dicha interacción para pares de átomos alejados.

En dinámica molecular se suele establecer un radio de corte r_{corte} por encima del cual no se calculan las interacciones no enlazantes. Éste suele adoptar valores comprendidos entre 8 y 12 Å.

En algunos programas de Dinámica Molecular, el r_{corte} de las interacciones no enlazantes en simulaciones periódicas tiene que ser menor que la mitad de la longitud del lado más corto de la caja, aplicándose el modelo del criterio de imagen mínima (*minimum image convention*).⁸⁵

De esa forma, se calculan las interacciones de pares de no enlace usando un conjunto de átomos vecinos durante la simulación. Este conjunto está formado por todos los átomos secundarios que se encuentran a una cierta distancia del átomo primario, la distancia viene definida como el radio de corte r_{corte} que, normalmente, se aplica a la función potencial de no enlace, aunque con un incremento adicional Δr_{corte} . El conjunto de átomos vecinos elimina la necesidad de calcular las interacciones con todos los átomos en cada paso de la simulación. El incremento del radio de corte $r_{\text{corte}} + \Delta r_{\text{corte}}$ permite actualizar el conjunto de átomos vecinos con el que interacciona cada cierto número de pasos de simulación. La construcción del conjunto de átomos vecinos puede realizarse por el esquema de Brode-Ahlrichs,⁸⁶ el cual es usado cuando el r_{corte} es mayor que la celda de simulación, o bien, por el algoritmo *link-cell*,⁸⁷ el cual se usa cuando el r_{corte} es más pequeño que la celda.

Una complicación en la construcción del conjunto de átomos vecinos es el concepto de átomos excluidos, los cuales surgen de la necesidad de excluir ciertos pares de átomos del conjunto. Los pares de átomos que son necesarios excluir dependen de la naturaleza del modelo de campo de fuerzas, pero como mínimo se trata de átomos que están unidos por enlace extensible o fijo. La suposición que está detrás de este requerimiento es que los átomos que están realmente enlazados en sentido químico no deberían participar en interacciones de no enlace, pero éste no es un requerimiento universal de todos los campos de fuerzas.

Por tanto, la aplicación de un radio de corte r_{corte} disminuye el número de interacciones de no enlace a calcular reproduciendo en buena medida las interacciones de corto alcance. Sin embargo, su aplicación resulta inapropiada para el tratamiento de las interacciones de largo alcance como las electrostáticas, que decaen con la inversa de la distancia.

Así, se han desarrollado diferentes aproximaciones para el tratamiento de las interacciones de largo alcance como son el del campo de reacción (*reaction fields*), el método de los multipolos (*cell multipole methods*) y el método de sumas de Ewald (*Ewald Summation Methods*).

2.5.8. Método de sumas de Ewald

El método de sumas de Ewald⁸⁸ posibilita que una partícula interaccione no sólo con las partículas en la celda de simulación, sino también con sus imágenes en un sistema periódico infinito de celdas según la expresión de Coulomb (Ecuación

2.88).

$$U_{Coul} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{|n|=0} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{|r_{ij} + n|} \quad (2.88)$$

Donde N es el número de partículas contenidas en cada celda, q_i y q_j son las cargas asociadas a las partículas, r_{ij} la distancia que las separa y n corresponde a los vectores de una red periódica $n = (n_x L_x, n_y L_y, n_z L_z)$, siendo L_i la longitud de cada dimensión de la celda.

La suma de la Ecuación 2.88 es condicionalmente convergente, es decir su resultado depende del orden en que los términos son sumados, y tiene una convergencia lenta.

El método de sumas de Ewald desdobra la suma en dos series, una sobre el espacio real y otra sobre el recíproco, cada una de las cuales converge mucho más rápido (Ecuación 2.89).

$$\frac{1}{r} = \frac{f(r)}{r} + \frac{1-f(r)}{r} \quad (2.89)$$

La primera suma de la Ecuación 2.89, realizada en el espacio real, equivale físicamente a rodear cada carga puntual en el sistema por una distribución neutralizante de cargas de igual magnitud y signo contrario. Esta distribución es típicamente una función gaussiana, la cual converge rápidamente y es responsable de las interacciones computadas en el espacio real (Ecuación 2.90).

$$U_{real} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{|n|=0} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N q_i q_j \frac{erfc(\alpha |r_{ij} + n|)}{|r_{ij} + n|} \quad (2.90)$$

Siendo $erfc$ la función error complementaria (Ecuación 2.91).

$$1 - erfc(x) = \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_0^\infty e^{-t^2} dt \quad (2.91)$$

El segundo término de la Ecuación 2.89 compensa la distribución neutralizante del primer término, mediante una distribución imaginaria de cargas de signo opuesto a las del espacio real. Esta suma se realiza en el espacio recíproco y también converge mucho más rápidamente que la suma original. Se trata de una serie que varía muy suavemente con la distancia, por lo que puede aplicarse su transformada de Fourier mediante un cierto número de vectores recíprocos (Ecuación 2.92).

$$U_{recip} = \frac{1}{\epsilon_0 V} \sum_{k>0} \frac{1}{k^2} e^{-\frac{k^2}{4\alpha^2}} \left| \sum_{j=1}^N q_j e^{-ikr_j} \right|^2 \quad (2.92)$$

Donde k son los vectores recíprocos dados por $k = 2\pi n / L$, y L es la dimensión de la celda. La amplitud de la gaussiana viene determinada por el valor de α , el cual se escoge de manera que sea lo suficientemente grande para que muchos de los términos de la serie del espacio real sean despreciables por encima de un determinado radio de corte y lo suficientemente pequeña para que se reduzcan el número de términos en el espacio recíproco.

Para eliminar la interacción de la gaussiana consigo misma realizada en la suma en el espacio real es necesario añadir un nuevo término U_{self} (Ecuación 2.93).

$$U_{self} = (\alpha/\pi)^{1/2} \sum_{i=1}^N \frac{q_i^2}{4\pi\epsilon_0} \quad (2.93)$$

En el caso de que el sistema se encuentre en vacío es también necesario introducir un término U_{dip} (Ecuación 2.94) que contrarreste el momento dipolar de la celda unidad al no encontrarse neutralizada por cargas imágenes en la superficie.

$$U_{dip} = \frac{1}{6\epsilon_0 V} \left| \sum_{i=1}^N q_i r_i \right|^2 \quad (2.94)$$

Por otra parte, cuando se trabaja con sistemas cargados, hay que añadir un término que corrija la falta de neutralidad en el sistema U_{carga} (Ecuación 2.95).

$$U_{carga} = \frac{1}{8\pi\epsilon_0 V \alpha^2} \left| \sum_{i=1}^N q_i \right|^2 \quad (2.95)$$

Por tanto, la expresión general de la energía electrostática del sistema será suma de cinco contribuciones (Ecuación 2.96).

$$U_{Coul} = U_{real} + U_{recip} + U_{self} + U_{dip} + U_{carga} \quad (2.96)$$

El método de sumas de Ewald es la manera más exacta de incluir todos los efectos de largo alcance, aunque es computacionalmente costoso. Formalmente es de orden N^2 , aunque puede reducirse a $N^{3/2}$ si se ajusta adecuadamente la anchura de la gaussiana α , el número de vectores k y el truncamiento de las interacciones de los pares en el espacio real.

Para poder acelerar la solución del método de sumas de Ewald, se han diseñado diversas aproximaciones basadas en mallas (*particle mesh-based approaches*). Todas ellas utilizan una transformada de Fourier para calcular la suma en el espacio recíproco, para lo cual hay que discretizar los valores. Para ello en vez de trabajar con una densidad de cargas continua, se aproxima a un modelo de cargas distribuidas en una malla construida sobre el espacio cartesiano sobre el que se realiza la dinámica molecular. A partir de la distribución de cargas en la malla, se obtiene el potencial debido a las distribuciones gaussianas en los puntos de la malla, que vuelven a interpolarse para generar el potencial en las posiciones de las partículas. En este caso, el algoritmo es de orden $N \log(N)$.

Uno de estos modelos es el denominado *smoothed particle-mesh Ewald method* (SPME) desarrollado por Darden.⁸⁹ Este método difiere de otros *particle-mesh* en que la interpolación la realiza mediante ajuste por tramos, calculando las gaussianas de la suma directa como en la suma de Ewald.

2.6. Dinámica Molecular *ab initio*

La calidad de los resultados obtenidos a partir de las simulaciones de dinámica molecular clásica dependen fundamentalmente de la calidad del potencial interatómico, el cual es escogido bajo la condición de que sea capaz de reproducir el mayor número de propiedades del sistema.

Para tratar casos en los que no existen buenos potenciales interatómicos, o que se requiera el estudio de ciertas propiedades o fenómenos fisicoquímicos que no puedan ser descritas a partir únicamente de las fuerzas interatómicas del sistema aparece el método de Dinámica Molecular *Ab Initio*, una potente pero muy costosa alternativa.

En este nuevo esquema de dinámica molecular, se encuentra para cada configuración nuclear el estado electrónico fundamental resolviendo la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (Ecuación 2.97).

$$i\hbar \frac{d}{dt} \Phi(\{r_i\}, \{R_I\}; t) = \hat{H} \Phi(\{r_i\}, \{R_I\}; t) \quad (2.97)$$

Siendo $\{r_i\}$ y $\{R_I\}$ los grados de libertad de los electrones y núcleos del sistema, respectivamente. La resolución de la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo a través del método del campo autoconsistente dependiente del tiempo (*Time-Dependent Self-Consistent Field*, TDSCF) parte de una aproximación: la separación de los grados de libertad de electrones y núcleos. De forma que, la función de onda $\Phi(\{r_i\}, \{R_I\}; t)$ se expresa mediante el producto de la función de onda electrónica, $\Psi(\{r_i\}; t)$, y nuclear, $\chi(\{R_I\}; t)$, (Ecuación 2.98).

$$\Phi(\{r_i\}, \{R_I\}; t) \approx \Psi(\{r_i\}; t) \chi(\{R_I\}; t) e^{(i/\hbar \int_{t_0}^t dt' \tilde{E}_e(t'))} \quad (2.98)$$

El tratamiento mecano-cuántico de los electrones y núcleos por separado, permiten describir el movimiento de los electrones en función del potencial efectivo de los núcleos dependiente del tiempo (Ecuación 2.99) y, viceversa, el movimiento de los núcleos en función del potencial efectivo de los electrones (Ecuación 2.100).

$$i\hbar \frac{d\Psi}{dt} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 \Psi + \left\{ \int dR \chi^* V_{n-e}(\{r_i\}, \{R_I\}) \chi \right\} \Psi \quad (2.99)$$

$$i\hbar \frac{d\chi}{dt} = - \sum_I \frac{\hbar^2}{2m_I} \nabla_I^2 \chi + \left\{ \int dr \Psi^* H_e(\{r_i\}, \{R_I\}) \Psi \right\} \chi \quad (2.100)$$

La aproximación de los núcleos como partículas puntuales clásicas permiten describir el movimiento nuclear mediante la ecuación de Newton (Ecuación 2.101).

$$M_I \ddot{R}_I(t) = - \nabla_I \int dr \Psi^* H_e \Psi = - \nabla_I V_e^E(\{R_I(t)\}) \quad (2.101)$$

Considerando la distribución nuclear (Ecuación 2.101) en la resolución de la función de onda electrónica (Ecuación 2.99) se tiene:

$$i\hbar \frac{d\Psi}{dt} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 \Psi + V_{n-e}(\{r_i\}, \{R_I(t)\}) \Psi \quad (2.102)$$

$$= H_e(\{r_i\}, \{R_I(t)\}) \Psi(\{r_i\}, \{R_I(t)\}; t)$$

Existen dos métodos para resolver las funciones de onda nuclear y electrónica que dan lugar a dos formulaciones diferentes de la dinámica molecular *ab initio*:

- Dinámica Molecular Ehrenfest (EMD)

Las ecuaciones de movimiento nuclear y electrónica (Ecuación 2.101 y 2.103) son resueltas simultáneamente. De forma que los electrones se describen en base a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (Ecuación 2.104).

$$M_I \ddot{R}_I(t) = -\nabla_I V_e^E(\{R_I(t)\}) \quad (2.103)$$

$$i\hbar \frac{d\Psi}{dt} = H_e \Psi \quad (2.104)$$

- Dinámica Molecular Born-Oppenheimer (BOMD)

En este caso se resuelve la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo (Ecuación 2.106) para cada una de las configuraciones nucleares minimizando el hamiltoniano electrónico en cada paso (Ecuación 2.105). De forma que, la evolución de los grados de libertad de los electrones no es intrínseco sino consecuencia del movimiento de los núcleos.

$$M_I \ddot{R}_I(t) = -\nabla_I \min\{ \langle \Psi | H_e | \Psi \rangle \} \quad (2.105)$$

$$H_e \Psi = E \Psi \quad (2.106)$$

Ambos métodos de dinámica molecular *ab initio* son computacionalmente costosos. Por un lado las simulaciones EMD requieren de tiempos de pasos muy cortos, mientras que las simulaciones BOMD aunque pueden utilizar tiempos de pasos más largos conllevan minimizar la función de onda electrónica en cada paso.

Las implementaciones actuales de dinámica molecular *ab initio* se basan en la Teoría del Funcional de Densidad (DFT).⁹⁰⁻⁹² Este método permite describir el estado electrónico del sistema en base a la función de densidad electrónica, lo cual permite resolver el problema de un sistema de infinitos electrones como un sistema de electrones que no interactúan moviéndose bajo la acción de un potencial efectivo creado por el resto de electrones del sistema. Sin embargo, al igual que ocurre en la dinámica clásica, está presente el problema de muchos cuerpos debido a la existencia de electrones no interactuantes moviéndose bajo un potencial estático de sus núcleos. Por tanto, se deben de solventar dos dificultades,

por un lado es necesario calcular para cada uno de los electrones del sistema una función de onda, y puesto que cada función de onda electrónica debe ser extendida sobre todo el sistema serán necesarias funciones de bases infinitas.

Ambos problemas se resuelven desarrollando un sistema bajo condiciones periódicas aplicando el teorema de Bloch a la función de onda electrónica.

2.6.1. Teorema de Bloch

El teorema de Bloch indica que la función de onda de un electrón bajo un potencial periódico externo ($v(r) = v(r + a_i)$) puede expresarse como producto de una función $u_i(r)$ con la misma periodicidad del potencial y un factor de fase imaginario de traslación (Ecuación 2.107).

$$\psi_k(r) = e^{ikr} u_k(r) \quad (2.107)$$

La función periódica de la función de onda $u_k(r)$ puede ser desarrollada como un conjunto de ondas planas cuyos vectores de onda sean vectores de la red recíproca (Ecuación 2.108).

$$u_k(r) = \sum_G c_{k,G} e^{iGr} \quad (2.108)$$

Siendo G los vectores de la red recíproca, los cuales se definen como $Gl = 2\pi m$, donde l es el vector unitario de red y m un número entero.

Por tanto, cada función de onda electrónica vendrá dada por una suma de ondas planas (Ecuación 2.109).

$$\psi_k(r) = \sum_G c_{i,k+G} e^{[i(k+G)r]} \quad (2.109)$$

La densidad de puntos de la red k es proporcional al volumen de la celda. De esta forma los infinitos electrones del sistema se distribuyen entre los infinitos puntos de la red.

El teorema de Bloch convierte el problema de calcular un infinito número de funciones de onda electrónica en el cálculo de un número finito de funciones de onda electrónica para un número infinito de puntos de red.

Sin embargo, las funciones de onda electrónicas de cada punto estarán tan próximas una de otra que serán casi idénticas. Por tanto, es posible representar la función de onda electrónica de una región de puntos k por la función en un único punto de dicha región. Esto conlleva a que sólo sea necesario calcular un número finito de puntos de red para calcular el potencial electrónico efectivo y determinar la energía total del sistema.

2.6.2. Ondas Planas

El teorema de Bloch indica que es necesario un conjunto finito de ondas planas para desarrollar la función de onda electrónica. En general, ninguna función en el espacio real puede expresarse como la transformada de Fourier del espacio recíproco (Ecuación 2.110).

$$u_k(r) = \int e^{igr} \tilde{u}_k(g) dg \quad (2.110)$$

Puesto que la periodicidad de $u_k(r)$ sólo está permitida para valores de g que cumplan $e^{ig a_j} = 1$, esto implica que $g = n_1 b_1 + n_2 b_2 + n_3 b_3$, donde $b_i = 2\pi(a_j a_k / \Omega)$ y $n = (n_1, n_2, n_3)$, siendo Ω el volumen de la celda.

Por tanto, los vectores g en la transformada de Fourier de la Ecuación 2.110 son estrictamente los vectores de la red recíproca G definida en la Ecuación 2.109, con lo cual la función de onda viene dada por la siguiente expresión:

$$\psi_k(r) = \frac{e^{ikr}}{\Omega^{1/2}} \sum_G C_k(G) e^{iGr} \quad (2.111)$$

Debido a la periodicidad, la transformada de Fourier de la Ecuación 2.110 se convierte en una serie de transformadas de Fourier, donde $C_k(G)$ son los coeficientes de Fourier. La restricción de los posibles valores de g a los de la red recíproca asegura las condiciones periódicas de contorno (PBC).

Conocida la expresión de la función de onda (Ecuación 2.111), se puede definir la función que describe una Onda Plana (Plane Waves, PW) como:

$$\phi_G(r) = \frac{1}{\Omega^{1/2}} e^{iGr} \quad (2.112)$$

La función de onda plana es una función normalizada (Ecuación 2.113), de forma que la función de onda plana de dos vectores diferentes $G \neq G'$ son ortogonales.

$$\langle \phi_G | \phi_{G'} \rangle = \frac{1}{\Omega} \int_G e^{i(G-G')r} dr = \frac{1}{\Omega} (\Omega \delta_{G,G'}) = \delta_{G,G'} \quad (2.113)$$

Con esta definición, se tiene la expresión de la función de onda para los diferentes estados j del sistema (Ecuación 2.114).

$$\psi_j^{(k)}(r) = e^{ikr} \sum_G C_{jk}(G) \phi_G(r) \quad (2.114)$$

En la práctica, los coeficiente de Fourier $C_{jk}(G)$ de las funciones de onda disminuyen cuando $|k + G|$ aumenta. Por tanto, es posible trunca a un número finito la expansión de las ondas planas limitando la energía cinética de todas las funciones por debajo de un valor de energía de corte E_{corte} (Ecuación 2.115).

$$\frac{\hbar^2}{2m} |k + G|^2 < E_{corte} \quad (2.115)$$

Para $k = 0$, la expresión anterior define una esfera en el espacio de vectores de onda, cuyo radio es G_{corte} (Ecuación 2.116).

$$|G| < G_{corte} = \left(\frac{2m E_{corte}}{\hbar^2} \right)^{1/2} \quad (2.116)$$

La introducción de un radio de corte en el espacio recíproco restringe el tipo de funciones, con lo cual para que $|n_1 b_1 + n_2 b_2 + n_3 b_3| = G_{corte}$ es necesario un conjunto de vectores (n_1, n_2, n_3) más amplio para expandir el conjunto de funciones de onda plana al valor de energía de corte E_{corte} elegida. Esto hace que

para alguna de las direcciones del espacio recíproco haya un número máximo de vectores G (Ecuación 2.117).

$$n_i \geq \frac{G_{corte}}{|b_i|} = \frac{G_{corte} |a_i|}{2\pi} \quad (2.117)$$

Puesto que el número de vectores G está asociado con la descripción de corto alcance del espacio real, un número de vectores G limitado implica una pérdida de información del corto alcance en el espacio real. La relación entre estos dos factores viene dada por la transformada de Fourier, para la cual $\Delta x G_{corte} = 2\pi$, donde Δx es la distancia entre dos puntos en el espacio real.

Una conclusión clara es que la elección de la energía de corte E_{corte} es el aspecto más importante a tener en cuenta cuando se usan ondas planas, puesto que truncar el conjunto de funciones de ondas planas a un número finito de éstas dará lugar a un error en el cálculo de la energía del sistema. En principio, se puede disminuir este error incrementando el valor de E_{corte} , pero hay que tener en cuenta que el número de bases no cambia de forma continua con la energía de corte. En general, las discontinuidades para una E_{corte} aparecen para diferentes números de puntos de red k . Este problema puede solucionarse usando un conjunto de puntos k condensados, de forma que se disminuye el conjunto de funciones de ondas planas asociada.

2.6.3. Inclusión de Ondas Planas en la ecuación de Kohn-Sham

Cuando las funciones de ondas planas son usadas como conjunto de bases en la función de onda electrónica del sistema, la ecuación de Kohn-Sham viene dada por la siguiente expresión:

$$\sum_{G'} \left[\frac{\hbar^2}{2m} |k + G|^2 \delta_{G,G'} + \tilde{v}_{KS}[\rho](G - G') \right] C_{jk}(G') = \epsilon_{jk} C_{jk}(G) \quad (2.118)$$

En la Ecuación 2.118 el potencial de Kohn-Sham reemplaza al potencial externo, lo cual introduce elementos autoconsistentes puesto que $\tilde{v}_{KS}[\rho]$ depende de las soluciones de la ecuación teniendo en cuenta la densidad electrónica.

La solución de la Ecuación 2.118 viene dada por la diagonalización de la matriz, cuyo tamaño es determinado por la energía de corte E_{corte} elegida, así como por el número de electrones del sistema. En los casos en los cuales son tenidos en cuenta tanto los electrones de valencia como los de *core*, el problema es prácticamente irresoluble, de ahí que sea necesario el uso de pseudopotenciales.

2.6.4. Potenciales efectivos de *core*

Los potenciales efectivos de core (Effective Core Potentials, ECP) representan el efecto de los electrones de *core* en los electrones de valencia. La idea radica en que los electrones de *core* de un átomo no resultan prácticamente afectados por un cambio en el entorno químico del átomo, debido esencialmente a la fuerte atracción entre dichos electrones de *core* y el núcleo atómico. De modo que, la interacción de los electrones de valencia con los núcleos y con los electrones de

core es reemplazada por un potencial efectivo, el cual depende del momento angular de los electrones de valencia debido a las diferentes condiciones de ortogonalidad (Figura 2.3).

Los metodos de potenciales efectivos de *core* introducen la aproximación de *core congelado*, ya que permite calcular explícitamente las funciones de onda de los electrones de valencia, las cuales se encuentran bajo la influencia de los núcleos, pero también de los electrones de *core*.

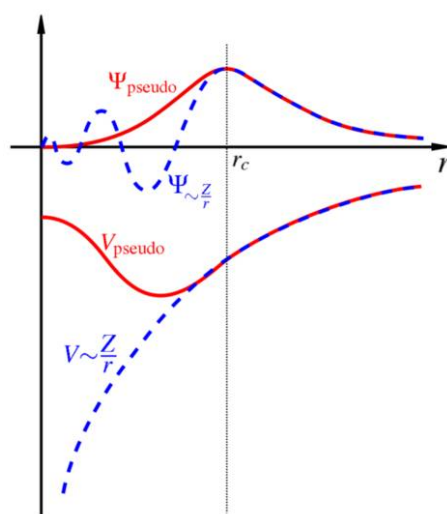


Figura 2.3: Representación de un potencial efectivo de *core* (ECP).

Los ECPs son de gran importancia para átomos pesados, puesto que en estos casos el número de funciones de base necesarias para reproducir la estructura nodal de los orbitales atómicos en la región próxima al núcleo es muy grande, lo cual incrementa el coste computacional. El ahorro computacional que conlleva la aproximación de *core congelado* hace que los métodos ECPs sean extensamente utilizados. Además de esta ventaja existen otras relacionadas con el uso de ECPs como son:

- Eliminación del Error de superposición de bases (BSSE), puesto que la fuente de estos errores son las deficiencias en las bases atómicas que describen los electrones internos de *core*.
- Inclusión de efectos relativistas de manera sencilla y efectiva, de forma que los cálculos ECP relativistas independientes del espín son idénticos a los no relativistas.

Entre los potenciales efectivos de *core* desarrollados caben distinguir dos metodologías: el método de Pseudopotenciales (Pseudo-Potentials, PP) y el método de Potenciales Modelo (Model Potentials, MP), siendo el primero de ellos el más ampliamente utilizado.

Método de Pseudopotenciales

Todos los métodos de Pseudopotenciales derivan de la ecuación de Phillips-Kleinman,⁹³ la cual resulta de un proceso denominado *inversión de la ecuación* (Ecuación 2.119).

$$\hat{F}^{PK} |\tilde{\psi}_v\rangle \equiv \{\hat{F} + \sum_c (\epsilon_v - \epsilon_c) |\psi_c\rangle\langle\psi_c|\} |\tilde{\psi}_v\rangle = \epsilon_v |\tilde{\psi}_v\rangle \quad (2.119)$$

Siendo \hat{F}^{PK} un operador Hamiltoniano hermítico, $|\psi_v\rangle$ y $|\psi_c\rangle$ sus funciones propias de valencia y de *core* y $|\tilde{\psi}_v\rangle$ una función arbitraria definida como cualquier combinación lineal de las funciones de valencia y de *core*, denominada *pseudoorbital* de Phillips-Kleinman. Éste depende de la valencia a través de ϵ_v y es obtenido por inversión de la ecuación, es decir, adoptando un pseudoorbital (Ecuación 2.120) y generando el operador del cual dicho pseudoorbital sea función propia con valor propio ϵ_v .

$$|\tilde{\psi}_v\rangle = a_v |\psi_v\rangle + \sum_c a_c |\psi_c\rangle \quad (2.120)$$

Esto hace que realmente no se trate de un cálculo de *core congelado* puro, por lo que la transferabilidad de los pseudopotenciales atómicos a la molécula no está garantizada en un principio. Además, el pseudopotencial de Phillips-Kleinman, es independiente de la elección del pseudoorbital, lo cual trae consigo una arbitrariedad en la elección de los mismos.

Sin embargo, la sofisticación y eficacia del método desarrollado por Phillips-Kleinman ha evolucionado, buscando siempre que la expansión de los pseudoorbitales de valencia se haga usando un número mínimo de ondas planas, que sea transferible y que la densidad de carga de los pseudoorbitales sea capaz de reproducir la densidad de carga de los orbitales de valencia. Entre los pseudopotenciales desarrollados siguiendo este método cabe destacar la aparición de los pseudopotenciales conservadores de la norma en los años 80, y de los pseudopotenciales ultrablandos en los años 90.

■ Pseudopotenciales conservadores de la norma.

Los pseudopotenciales conservadores de la norma (*norm conserving pseudopotentials*) fueron desarrollados por Hamann, Schlüter y Chiang (HSC).⁹⁴ En dichos pseudopotenciales sus pseudoorbitales $\tilde{\psi}_v$ y sus funciones de onda parciales incluyendo todos los electrones ψ_v tienen que coincidir más allá del radio de *core*, de forma que los valores propios y la primera derivada logarítmica de las funciones parciales estén en consonancia con la de todos los electrones. Esto permite que la norma se conserve entre los pseudoorbitales y todos los electrones, es decir, se proporciona una solución a la ecuación de Schrödinger que integra la misma carga que la solución para todos los electrones.

En general, los pseudopotenciales conservadores de la norma funcionan bien para todos los elementos menos aquéllos con orbitales de valencia muy localizados, como ocurre con los metales de transición. Entre los pseudopotenciales conservadores de la norma más conocidos están los de Bachelet y col. (BHS),⁹⁵ Troullier-Martins⁹⁶ y los de Rappe y col. (RRKJ).⁹⁷

■ **Pseudopotenciales ultrablandos.**

Los pseudopotenciales ultrablandos (*ultrasoft pseudopotentials*) surgieron como respuesta a las carencias de los pseudopotenciales conservadores de la norma y fueron presentados por Vanderbilt.⁹⁸ Su desarrollo radica en eliminar la condición de conservación de la norma, con lo que los pseudoorbitales no están normalizados y no tienen una densidad electrónica completa. Es por ello por lo que se fuerza a incluir operadores de aumento de carga para contrarrestar tal efecto en las funciones de valencia.

Esto hace que a pesar de tener una descripción más pobre que con los pseudopotenciales conservadores de la norma, se reduzca el número de funciones de base entre un 60 y 80 por ciento y con ello el coste computacional. De ahí, que estos pseudopotenciales sean ampliamente utilizados.

2.7. Espectroscopía de Absorción de Rayos X de Estructura Fina

La radiación electromagnética en la región de los rayos X es una herramienta útil en la caracterización química y estructural de la materia. Este tipo de radiación interacciona con los sistemas atómicos y moleculares dando lugar a procesos de dispersión elástica e inelástica, los cuales son conocidos como dispersión Rayleigh y dispersión Compton, respectivamente, o bien a procesos de absorción con excitación monoeléctrica o multielectrica. Esto último se conoce como efecto fotoeléctrico y se relaciona con la expresión de Lambert, mediante la cual a partir de la intensidad I_0 de un haz de Rayos X que incide sobre una muestra de espesor x produce una radiación de salida de intensidad I (Ecuación 2.121).

$$\ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = \mu x \quad (2.121)$$

Siendo μ el coeficiente de absorción lineal, que depende del tipo de átomo, de la densidad del material que se esté considerando y de la energía de excitación. Centrándonos únicamente en el tipo de átomo, el coeficiente de absorción de un átomo aislado decrece monótonamente a medida que la energía de fotón aumenta. Esto ocurre hasta que la energía alcanza un cierto valor, a partir del cual el coeficiente de absorción se incrementa de forma abrupta. Así, el espectro de absorción de rayos X de una muestra dada exhibe saltos a valores de energía similares a los potenciales de ionización de cada uno de los niveles internos del átomo absorbente, los cuales se corresponden a los electrones 1s, 2s, 2p,...,etc. Estos saltos de absorción se denominan como las capas del átomo de Bohr, es decir K para $n = 1$, L para $n = 2$, M para $n = 3$, etc. La energía a la cual se producen estos incrementos del coeficiente de absorción es específica de cada elemento y de cada transición y se ve influenciada por el entorno químico del átomo absorbente.

En el caso de que un átomo se encuentre formando parte de una molécula o de un sistema condensado, el coeficiente de absorción por encima del umbral no varía monótonamente con la energía del fotón, sino que presenta una estructura superpuesta a la absorción atómica que se extiende hasta unos 1000 eV por encima del umbral de absorción y que está relacionada con las propiedades estructurales del entorno del átomo que sufre la fotoexcitación (Figura 2.4).

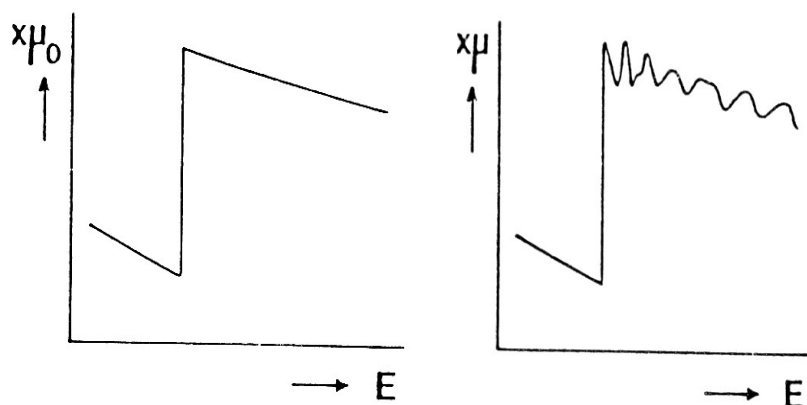


Figura 2.4: Espectro de absorción de rayos X de un átomo aislado (gráfica de la izquierda) y de un átomo que forma parte de un sistema condensado (gráfica de la derecha).

Este fenómeno fue descubierto por Kroning,⁹⁹ en 1931. Sin embargo, su aplicación para la obtención de información químico/estructural no se produjo hasta 1971 con los trabajos de Stern, Sayers y Lytle,¹⁰⁰ los cuales dieron lugar a una nueva técnica estructural conocida como Espectroscopía de absorción de Rayos X de Estructura Fina (*X-ray Absorption Fine Structure*, XAFS). Esta técnica está basada en la transformada de Fourier del espectro de absorción, la cual da lugar a una nueva pseudofunción de distribución radial, en la cual la localización de los distintos picos se relaciona con las distancias de los vecinos más cercanos al átomo absorbente y el área de los mismos con el número de dichos vecinos. En la actualidad, esta técnica está muy extendida debido a la construcción en los últimos años de nuevos sincrotrones. Las fuentes de radiación sincrotrón actuales ofrecen radiación electromagnética de alta intensidad en un amplio rango de longitudes de onda, de hasta 90 keV.

La ventaja de esta técnica frente a la difracción de Rayos X o de neutrones reside en la capacidad de obtener información del orden a corta distancia en el entorno local de un elemento dado en muestras amorfas. Además es una técnica específica del elemento, ya que cada uno tiene varios umbrales de absorción a valores de energía característicos, como corresponde a la especificidad de los potenciales de ionización de un elemento dado. Así, en una muestra con varios elementos distintos, la estructura en torno a cada uno de ellos puede ser determinada de forma independiente.¹⁰¹

2.7.1. Regiones del espectro de absorción

La energía cinética del fotoelectrón emitido E_c viene dada por la diferencia entre la energía del fotón con el que se está irradiando E y la energía de ionización del electrón que es excitado E_0 (Ecuación 2.122).

$$E_c = E - E_0 = \frac{1}{2}m_e v^2 \quad (2.122)$$

Mecanocuánticamente, el fotoelectrón emitido puede ser tratado como una onda, cuya longitud de onda viene dada por la relación de de Broglie $\lambda = \frac{h}{p}$, cuyo vector de onda k puede relacionarse con la energía cinética del fotoelectrón (Ecuación 2.123).

$$k = \frac{[2m_e(E - E_0)]^{1/2}}{\hbar} \quad (2.123)$$

El coeficiente de absorción de rayos X, μ , es proporcional a la probabilidad del tránsito del proceso de absorción del fotón (Ecuación 2.124). De acuerdo con la regla de Fermi, la probabilidad de una transición monoelectrónica dipolar eléctrica es función de las funciones de ondas del estado inicial Ψ_i y del estado final Ψ_f .¹⁰²

$$\mu(E) = 4N_a \pi e^2 \frac{\omega}{c} |\langle \Psi_f | \vec{\epsilon} \vec{r} | \Psi_i \rangle|^2 \rho(E_F) \quad (2.124)$$

Donde N_a es el número de átomos por unidad de volumen, $\rho(E_F)$ es la densidad de átomos finales, $\vec{\epsilon}$ es el vector de polarización del campo eléctrico del fotón y \vec{r} es el vector posición del electrón.

En la aproximación monoelectrónica, el estado inicial está perfectamente definido, ya que corresponde al electrón en un nivel interno del átomo absorbente y es independiente de la energía del fotón. Sin embargo, la función de onda del estado final está compuesta por la onda del electrón saliente ϕ_s y la onda del electrón retrodispersado ϕ_r (Ecuación 2.125).

$$\Psi_f = \phi_s + \phi_r \quad (2.125)$$

La interferencia entre estas dos funciones de onda es la responsable de la estructura fina observada en el espectro de absorción de rayos X. Así, si interfieren de manera constructiva, la amplitud total de la función de onda del fotoelectrón aumenta, mientras que si interfieren de forma destructiva ésta disminuye. Con lo cual la oscilación de la estructura fina del espectro XAFS es una consecuencia directa de la naturaleza ondulatoria del fotoelectrón. Los máximos del coeficiente de absorción corresponden a la onda retrodispersada que se encuentra en fase con la onda saliente, mientras que los mínimos aparecen cuando las dos ondas se encuentran fuera de fase. Como la longitud de los caminos recorridos por ambas ondas es la que define su fase final, es fácil deducir que la distancia a los átomos vecinos determina el patrón de interferencias. De esta forma, se puede afirmar que el espectro de absorción de rayos X puede dividirse en las siguientes regiones:

■ Región XANES

Región que se extiende hasta unos 50 eV aproximadamente por encima del umbral de absorción. Debido a que la energía cinética del fotoelectrón en esa región es muy baja, los procesos dominantes son los de dispersión múltiple. La correlaciones de tres o más cuerpos informan sobre los ángulos de enlace y, por tanto, proporcionan información acerca de la geometría de coordinación del átomo absorbente.

■ Región EXAFS

Se extiende desde 50 eV hasta 1000 eV por encima del umbral, aproximadamente. La energía cinética del fotoelectrón emitido es alta, lo que permite suponer que los procesos de dispersión simple son los que predominan. Se caracteriza por presentar una serie de oscilaciones débiles y de baja frecuencia. Proporciona información sobre distancias de enlace, número de coordinación y grado de desorden.

Las diferencias encontradas en relación a los caminos de retrodispersión entre las dos últimas regiones son las que han promovido el estudio de la región XANES y EXAFS por separado del espectro XAFS (Figura 2.5), proporcionando información complementaria la una a la otra.

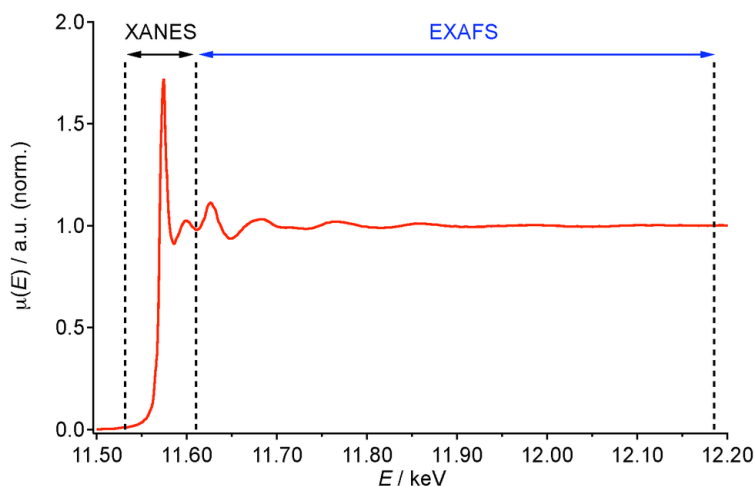


Figura 2.5: Regiones en las que se divide el espectro de absorción de rayos X.

2.7.2. Procesos de retrodispersión simple y múltiple

Los procesos de dispersión simple (*Simple Scattering, SS*) se corresponden con el camino de retrodispersión desde el átomo absorbente al átomo vecino más cercano y vuelta al átomo absorbente, $2R_j$, y se usan normalmente para determinar las distancias a los vecinos más próximos al átomo central (Figura 2.6). Los fenómenos de dispersión simple son los que muestran una mayor amplitud.

En un compuesto existen tantos caminos de dispersión simple como esferas de átomos distintos se sitúen en torno al átomo absorbente.

En el caso de que el fotoelectrón emitido sea retrodispersado por más de un átomo antes de regresar al átomo absorbente aparece el fenómeno de dispersión múltiple (*Multiple Scattering, MS*) (Figura 2.6), el cual modifica la amplitud y la fase de la onda del fotoelectrón. Los caminos de retrodispersión múltiple hacia los vecinos más cercanos son siempre más largos que los de dispersión simple, lo que los hace significativos sólo a valores bajos de k .¹⁰³

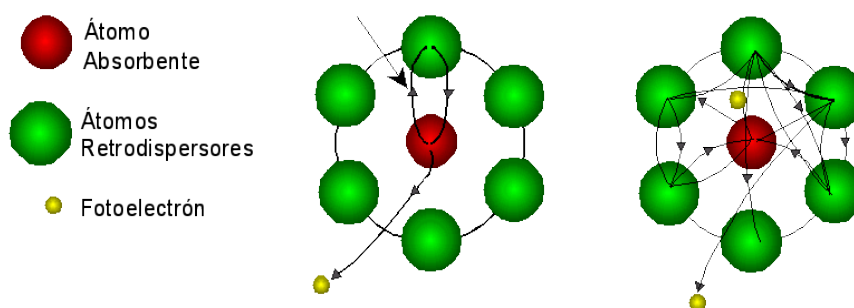


Figura 2.6: Representación de un proceso de retrodispersión simple (SS) y múltiple (MS).

La mejora de la calidad señal/ruido obtenida en las fuentes de radiación sincrotrón de tercera generación para valores intermedios de k (2.5-4.0 Å⁻¹), donde los procesos MS son más significativos, hacen que las contribuciones de los procesos de retrodispersión múltiple se estén teniendo en cuenta en el ajuste de los espectros, sobre todo, en sistemas de alta simetría.^{104,105}

Los fenómenos de retrodispersión múltiple son más importantes cuando la energía del fotoelectrón es pequeña, en la zona que se ha denominado XANES. Sin embargo, hay casos en los que a pesar de ser la energía del fotoelectrón alta, los efectos de MS cobran una gran relevancia pudiendo llegar a ser tan importantes como los de SS. Este caso se presenta en sistemas en los que los átomos absorbentes y los átomos retrodispersores se encuentran en una disposición lineal o cuasi-lineal, es decir en sistemas de alta simetría. Este efecto es el llamado *efecto focalizador o lupa* y fue observado por primera vez en la cuarta esfera de coordinación del cobre metálico.^{106,107}

2.7.3. Formulación EXAFS

El coeficiente de absorción de rayos X por encima del umbral de absorción se puede definir como:

$$\mu(k) = \mu_0(k)(1 + \chi(k)) \quad (2.126)$$

Siendo μ_0 la absorción del átomo estudiado si estuviera aislado y $\chi(k)$ la parte oscilatoria de la absorción total.

La parte oscilatoria de la función es el resultado de la interferencia de la onda del fotoelectrón saliente y la retrodispersada por los vecinos, por lo que contiene información sobre la estructura local en torno al átomo absorbente. De esta forma, la amplitud de la onda EXAFS será proporcional al número de átomos N_j de la esfera de coordinación, considerando que está formada por átomos del mismo tipo, colocados a la misma distancia R_j del átomo central. Teniendo en cuenta que las esferas situadas a distancias diferentes también contribuyen a la función EXAFS, tendremos que ésta se puede expresar como suma de las diferentes esferas de coordinación (Ecuación 2.127), así como en general, todos los caminos de dispersión múltiple.

$$\chi(k) = \sum_j \frac{N_j}{kR_j^2} F_j(k) \sin(2kR_j + \varphi_j(k)) \quad (2.127)$$

Siendo $F_j(k)$ la función de amplitud de retrodispersión efectiva de los átomos de la esfera j . La dependencia de esta función con k es compleja,¹⁰⁸ pero su variación sistemática con el número atómico Z puede usarse para distinguir diferentes tipos de átomos retrodispersores en una estructura desconocida.

Sin embargo, hay otros dos factores que también modifican la función EXAFS, y que deben tenerse en cuenta. Por un lado, se debe considerar el estado inicial del átomo absorbente y los estados finales del átomo ionizado y del fotoelectrón, en lugar de considerar sólo el estado inicial y final del fotoelectrón. Si se considera la naturaleza polielectrónica del fenómeno, los electrones que no están involucrados directamente en el proceso de absorción sienten un potencial diferente cuando el átomo se ioniza y se relaja con una función de onda distinta. Esto modifica el estado final del átomo, y a su vez la función EXAFS con un factor de reducción de la amplitud, S_0^2 (Ecuación 2.128).¹⁰⁹

$$S_0^2 = \prod_i | \langle \Psi'_i | \Psi_i \rangle |^2 \quad (2.128)$$

Donde $|\Psi_i\rangle$ y $\langle \Psi'_i|$ son las funciones de onda polielectrónicas antes y después del proceso de absorción.

Además, se ha supuesto que la onda del electrón retrodispersado es coherente con la onda saliente, lo cual es esencial para que el proceso de interferencia tenga lugar. Sin embargo, esto sólo se cumple durante el tiempo de vida del hueco creado en el átomo excitado. Este efecto se considera a través de un factor exponencial de tipo $e^{-2R_j/\lambda(k)}$, donde $\lambda(k)$ es el recorrido libre medio del fotoelectrón emitido, que no es más que la distancia que el electrón puede recorrer antes de que pierda su coherencia.

Por último, se debe tener en cuenta que en los sistemas reales aparecen distorsiones en la red y los átomos vibran en torno a su posición de equilibrio incluso a bajas temperaturas, lo que hace que la distancia de un átomo en una esfera de coordinación respecto al átomo central se encuentre desplazada instantáneamente un valor δR respecto a su posición promedio. Como la función EXAFS medida es una media entre todos los pares atómicos absorbente-retrodispersador, el desorden,

tanto dinámico como estático, puede debilitar las oscilaciones EXAFS. En el caso de sistemas muy desordenados donde pueden no observarse dichas oscilaciones como ocurre para el caso de un gas monoatómico. Si se supone una distribución gaussiana del desorden, éste se puede tener en cuenta en la fórmula EXAFS por medio de un término exponencial $e^{-2k^2\sigma_j^2}$, siendo σ_j^2 el factor de Debye-Waller (Ecuación 2.129).¹¹⁰

$$\sigma_j^2 = \langle (R_i - \bar{R}_j)^2 \rangle_i \quad (2.129)$$

Siendo \bar{R}_j la distancia promedio y R_i el valor instantáneo de la distancia al átomo que absorbe. Este factor engloba tanto al desorden dinámico debido a vibraciones térmicas, como el desorden estático debido a deformaciones de la red.

Si se incorporan todos estos factores a la función EXAFS $\chi(k)$, se tiene la siguiente expresión:

$$\chi(k) = \sum_j \frac{N_j S_0^2}{k \bar{R}_j^2} |F_j^{eff}(k)| \sin(2k\bar{R}_j + \varphi_j(k)) e^{-2\bar{R}_j/\lambda(k)} e^{-2\sigma_j^2 k^2} \quad (2.130)$$

Donde, para cada capa de retrodispersores j , N_j es el número de coordinación, k la energía del fotoelectrón, $F_j^{eff}(k)$ la función de la amplitud de dispersión, S_0^2 el valor del factor de reducción debido a la interacción electrón-electrón, \bar{R}_j la distancia al átomo que absorbe, φ_j el desplazamiento de la fase de dispersión, λ el recorrido libre medio del fotoelectrón y σ_j^2 la fluctuación media de la distancia interatómica al cuadrado (factor de DW) para retrodispersiones simples.

La transformada de Fourier de la función EXAFS,¹⁰⁰ da lugar a una pseudo-función de distribución radial, donde cada uno de los caminos de retrodispersión entorno al átomo que absorbe origina un máximo.

2.7.4. Simulación del espectro EXAFS

El cálculo de los espectros de absorción de rayos X a partir de la información estructural proporcionada por simulaciones computacionales es una poderosa herramienta en la resolución de problemas estructurales como puede ser la determinación del número de coordinación¹¹¹ o de las capas de hidratación.¹¹²⁻¹¹⁴

A partir del formalismo clásico de la ecuación EXAFS¹⁰⁰ (Ecuación 2.130) podemos calcular el espectro EXAFS entorno al átomo absorbente de un sistema simulado, sustituyendo los factores de Debye-Waller asociados a los diferentes caminos de dispersión por un promedio estadístico sobre un número de estructuras obtenidas a partir de una simulación del sistema (Ecuación 2.131).

$$\chi(k) = \frac{1}{N_s} \sum_s \sum_j \frac{N_j S_0^2}{k \bar{R}_{sj}^2} |F_{sj}^{eff}(k)| \sin(2k\bar{R}_{sj} + \varphi_j(k)) e^{-2\bar{R}_{sj}/\lambda(k)} \quad (2.131)$$

Donde s incluye a todas las N_s estructuras extraídas de la trayectoria de simulación y j recorre todos los caminos generados para cada estructura.

El factor de reducción de amplitud, S_0^2 , se fija a un valor razonable en comparación con la medidas experimentales, cuyos valores suelen oscilar entre 0.85 y 1. Por tanto, sólo se necesita calcular la función de amplitud de retrodispersión efectiva, $F_j^{eff}(k)$, la función de desplazamiento de fase, $\varphi_j(k)$ y el recorrido libre medio del fotoelectrón, $\lambda(k)$.

El programa FEFF¹¹⁵⁻¹¹⁷ permite obtener en primer lugar la función de retrodispersión efectiva, $F_j^{eff}(k)$. Para ello se construye un potencial *muffin-tin* global, V_{mt} , siguiendo el procedimiento de Mattheiss.^{118,119} Posteriormente, se resuelve la ecuación de Dirac en la aproximación espín-orbital relativista para el potencial esférico de *muffin-tin*, obteniéndose la función de onda radial y los desplazamientos de fase parciales.

Una vez definidos los caminos de dispersión simple y múltiple, se estima su contribución individual a la amplitud de retrodispersión total haciendo uso de la aproximación de ondas planas u ondas esféricas, reteniendo aquellos caminos cuya amplitud es mayor que un radio de corte dado. Por último, se construye la función de Green, la cual contiene las contribuciones del átomo central y de las dispersiones (Ecuación 2.132).

$$G(r, r', E) = G^C(r, r', E) + G^{SC}(r, r', E) \quad (2.132)$$

La componente del átomo central se obtiene mediante la solución de la ecuación de Dirac para potenciales de simetría esférica (Ecuación 2.133).

$$G^C = -2p \sum_L R_l [N_l + iR_l] Y_L Y_L^* \quad (2.133)$$

Siendo $p = [2(E - V_{mt})]^{1/2}$ el momento lineal, $L = (lm)$ el momento angular y R_l, N_l las soluciones regular e irregular de la ecuación de Dirac.

En el caso de la componente de dispersión (Ecuación 2.134) se factoriza en una expansión dependiente de L (Ecuación 2.135).

$$G^{SC} = -2p \sum_{L, L'} R_L G_{L, L'}^{SC} R_{L'} \quad (2.134)$$

$$G_{L, L'}^{SC} = \frac{e^{ikR}}{kR} \sum Y_L \tilde{Y}_{L'} \quad (2.135)$$

Esta expansión converge en pocos términos. Todos los factores dependientes de L para un sitio dado se combinan para producir la función de amplitud de retrodispersión efectiva, $F_j^{eff}(k)$, de ese sitio para un camino de dispersión dado.

Obtenida la función de amplitud de retrodispersión efectiva, se calcula el recorrido libre medio del fotoelectrón $\lambda(k)$ (Ecuación 2.136), así como la función de desplazamiento de fase $\varphi_j(k)$ (Ecuación 2.137).

$$\lambda(k) \approx \frac{k}{|Im \Sigma(E)|} \quad (2.136)$$

$$\varphi_j(k) = 2\delta_A + \phi_j \quad (2.137)$$

2.8. Bibliografía

1. Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; McGraw-Hill: New York, 1982.
2. Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and applications*; Pearson Education, Prentice Hall, 2001.
3. Cramer, C. J. C. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; Chichester: Wiley, 2002.
4. Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Pearson Prentice Hall: New York, 2009.
5. Goodisman, J. *Diatomic Interaction Potential Theory*; Academic Press, 1973.
6. Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Ann. Physik.* **1927**, 84, 457.
7. Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, 24, 328.
8. Fock, V. A. *Z. Phys.* **1930**, 15, 126.
9. Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
10. Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, 36, 57.
11. Boys, S. F. *Proc. R. Soc. (London)* **1950**, 200, 542.
12. Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, 51, 2657.
13. Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213.
14. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; New York: Wiley, 1986.
15. Petersson, G. A.; Al-Laham, M. A. *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 6081.
16. Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. J. *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 2193.
17. Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 294.
18. Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, 80, 3265.
19. Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
20. Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796.
21. Peterson, K. A.; Woon, D. E.; Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 7410.
22. Woon, D. E.; Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358.
23. Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, 87, 5968.
24. Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.

25. Čížek, J. *J. Chem. Phys.* **1966**, 45, 4256.
26. Čížek, J. *Adv. Chem. Phys.* **1969**, 14, 35.
27. Pople, J. A.; Krishnan, R.; Schlegel, H. B.; Binkley, J. *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, 14, 545.
28. Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 1910.
29. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B3864.
30. Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, New York, 1989.
31. March, N. H. *Electron Density Theory of Atoms and Molecules*; Academic Press, New York, 1992.
32. Johnson, B. G.; Gill, P. M. W.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5612.
33. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley, Chichester, 1999.
34. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
35. Dirac, P. A. M. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1930**, 26, 376.
36. Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385.
37. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
38. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1988**, 88, 1053.
39. C. Lee and W. Yang and R. G. Parr **1988**, 37, 785.
40. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
41. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396.
42. McNellis, E. R.; Meyer, J.; Reuter, K. *Phys. Rev. B* **2009**, 80, 205414.
43. Grimme, S. J. *Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787.
44. Tkatchenko, A.; Scheffler, M. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 073005.
45. Zou, B.; Dreger, K.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S.; Schäfer, H. J.; Fuchs, H.; Chi, L. *Langmuir* **2005**, 21, 1364.
46. Piacenza, M.; Grimme, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14841.
47. Piacenza, M.; Grimme, S. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, 6, 1554.
48. Parac, M.; Etinski, M.; Peric, M.; Grimme, S. J. *Chem. Theor. Comp.* **2005**, 1, 1110.
49. Grimme, S. *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4571.
50. Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4460.

51. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
52. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.
53. Frisch, M. J. et al. *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
54. Poater, J.; Solà, M.; Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 6072.
55. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules*; Clarendon Press, Oxford, 1990.
56. Popelier, P. *Atoms in Molecules. An Introduction*; Prentice Hall, Harlow, 2000.
57. Arnold, W. D.; Oldfield, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12835.
58. Jenkins, S.; Morrison, I. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 317, 97.
59. Allinger, N. L.; Sprague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3893.
60. Momany, F. A.; McGuire, R. F.; Burgess, A. W.; Scheraga, H. *J. Phys. Chem.* **1975**, 79, 2361.
61. Williams, D. E.; Starr, T. L. *J. Comput. Chem.* **1977**, 1, 173.
62. Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8127.
63. Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D. T.; Case, D. A. *J. Comp. Chem.* **1986**, 7, 230.
64. MacKerell, A. D. et al. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 3586.
65. Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Swenson, C. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6638.
66. Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8551.
67. Lii, J. H.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8566.
68. Lii, J. H.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8576.
69. Sun, H.; Mumby, S. J.; Maple, J. R.; Hagler, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2978.
70. Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10024.
71. Allinger, N. L.; Chen, K.; Lii, J. H. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 642.
72. Nevins, N.; Chen, K.; Allinger, N. L. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 669.
73. Nevins, N.; Lii, J. H.; Allinger, N. L. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 695.
74. Nevins, N.; Allinger, N. L. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 730.
75. Alder, J.; Wainwright, J. *Chem. Phys.* **1957**, 27, 1208.

-
76. Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; Gunsteren, W. F.; Hermans, J. J. *Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684.
77. Nosé, S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 511.
78. Hoover, W. G. *Phys. Rev. A* **1985**, *31*, 1695.
79. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford: Clarendon Press., 1989.
80. Martyna, G.; Tuckerman, M.; Tobias, D.; Klein, M. *Mol. Phys.* **1996**, *87*, 1117.
81. Leimkuhler, B.; Noorizadeh, E.; Theil, F. J. *Statis. Phys.* **2009**, *135*, 261.
82. Andersen, H. C. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 2384.
83. Evans, D. J.; Morriss, G. P. *Comp. Phys. Repts.* **1984**, *1*, 297.
84. Feller, S. E.; Zhang, Y.; Pastor, R. W.; Brooks, B. R. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 4613.
85. Frenkel, D.; Smit, B. *Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications*; Academic Press: London, 2002.
86. Brode, S.; Ahlrichs, R. *Comput. Phys. Commun* **1986**, *42*, 41.
87. Hockney, R. W.; Eastwood, J. W. **1981**.
88. Ewald, P. P. *Ann. Phys.* **1921**, *64*, 253.
89. Perera, E. U.; Berkowitz, L.; Darden, M. L.; Lee, T.; Pedersen, L. G. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577.
90. Payne, M. C.; Teter, M. P.; Allan, D. C.; Arias, T. A.; Joannopoulos, J. D. *Rev. Mod. Phys.* **1992**, *64*, 1045.
91. Kohanoff, J. *Electronic Structure Calculations for Solids and Molecules*; Cambridge University Press, 2006.
92. Martin, R. M. *Electronic Structure Basic Theory and Practical Methods*; Cambridge University Press, 2004.
93. Phillips, J. C.; Kleinman, L. *Phys. Rev.* **1959**, *116*, 287.
94. Hamann, D. R.; Schlüter, M.; Chiang, C. *Phys. Rev. Lett.* **1979**, *43*, 1494.
95. Bachelet, G. B.; Hamann, D. R.; Schlüter, M. *Phys. Rev. B* **1982**, *26*, 4199.
96. Troullier, N.; Martins, J. L. *Phys. Rev. B* **1991**, *43*, 7892.
97. Rappe, A. M.; Rabe, M.; Kaxiras, E.; Joannopoulos, J. D. *Phys. Rev. B* **1990**, *41*, 1227.
98. Vanderbilt, D. *Phys. Rev. B* **1990**, *41*, 7892.
99. Kroning, R. L. *Z. Phys.* **1932**, *75*, 468.

100. Sayers, D. E.; Stern, E. A.; Lyttle, F. W. *Phys. Rev. Lett.* **1971**, 27, 1204.
101. Scott, R. A. *Physical Methods in Bioinorganic Chemistry*; University Science Books, 2000.
102. Müller, J. E.; Wilkins, J. W. *Phys. Rev. B* **1984**, 29, 4331.
103. Teo, B. K. *EXAFS: Basic Principles and data analysis*; Springer-Verlag: New York, 1986.
104. Muñoz-Páez, A.; Díaz-Moreno, S.; Sánchez Marcos, E.; Rehr, J. J. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 3784.
105. Díaz-Moreno, S.; Muñoz-Páez, A.; Sánchez Marcos, E. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 11794.
106. Lee, P. A.; Pendry, J. B. *Phys. Rev. B* **1975**, 11, 2795.
107. Ashley, C. A.; Doniach, S. *Phys. Rev. B* **1975**, 11, 1279.
108. Teo, B. K.; Lee, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2815.
109. Rehr, J. J.; Stern, E. A.; Martin, R. L.; Davidson, E. R. *Phys. Rev. B* **1978**, 17, 560.
110. Teo, B. K. *EXAFS: Basic Principles and data analysis*; Springer-Verlag: New York, 1986.
111. Merkling, P. J.; Muñoz-Páez, A.; Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *Phys. Rev. B* **2001**, 64, 012201.
112. Merkling, P. J.; Muñoz-Páez, A.; Sánchez Marcos, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10911.
113. D'Angelo, P.; Roscioni, O. M.; Chillemi, G.; Longa, S. D.; Benfatto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1853.
114. Carrera, F.; Torrico, F.; Richens, D. T.; Muñoz-Páez, A.; Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 8223.
115. Ankudinov, A. L.; Ravel, B.; Rehr, J. J.; Conradson, S. D. *Phys. Rev. B* **1998**, 58, 7565.
116. Rehr, J. J.; Albers, R. C. *Rev. Mod. Phys.* **2000**, 72, 621.
117. Ankudinov, A. L.; Nesvizhskii, A. I.; Rehr, J. J. *Phys. Rev. B* **2003**, 67, 115120.
118. Mattheis, L. *Phys. Rev. A* **1964**, 133, 1399.
119. Mattheis, L. *Phys. Rev. A* **1964**, 134, 970.

Estudio teórico de Pcs en medio acuoso: análisis estructural y energético.

3.1. Potenciales de interacción intermolecular *ab initio*

3.1.1. Introducción

Las fuerzas intermoleculares son de vital importancia en el estudio de las propiedades de la materia en fase condensada. La descripción molecular del comportamiento de las disoluciones depende de la completa caracterización de las interacciones de corto y largo alcance entre las partículas constituyentes de la misma.

Para un sistema de N partículas, el potencial total de interacción intermolecular, englobando tanto las interacciones de corto y largo alcance, será suma de diferentes términos:

$$V(r_1 \cdots r_N) = \sum_{i>j} V(i, j) + \sum_{i>j>k} V(i, j, k) + \sum_{i>j>k>l} V(i, j, k, l) + \cdots \quad (3.1)$$

El primer término, $V(i, j)$, es el potencial entre dos partículas (potenciales de pares), el segundo término, $V(i, j, k)$, es el potencial entre tres partículas (corrección no aditiva por pares para interacción entre tres cuerpos), el tercer término, $V(i, j, k, l)$, es el potencial entre cuatro partículas (corrección no aditiva por pares para interacción entre cuatro cuerpos), etc...

Las interacciones de más de dos cuerpos son conocidas como interacciones a muchos cuerpos o *many-body*. Estas interacciones no se pueden describir en función únicamente de las energías de los monómeros y requieren conocer las energías de los dímeros, trímeros, ect. Este hecho da lugar a que las interacciones

de *many-body* referentes a las contribuciones de repulsión de intercambio de corto alcance puedan tener carácter repulsivo o atractivo, mientras que las interacciones por pares son, generalmente, repulsivas.

En sistemas como las disoluciones iónicas es posible realizar una primera aproximación, suponiendo que el potencial de interacción del sistema viene dado únicamente por las contribuciones de los potenciales de pares, despreciando las contribuciones de *many-body*. De modo que el potencial de interacción vendría dado por la expresión:

$$V(r_1 \cdots r_N) \simeq \sum_{i>j} V(i, j) = \sum_{i>j} V(r_{ij}) \quad (3.2)$$

Donde r_{ij} es la distancia entre las partículas i y j . Sin embargo, esta aproximación debe ser comprobada previamente, pues existen muchos casos donde los efectos de *many-body* son los responsables de las alteraciones de algunas propiedades como el número de coordinación o las estructuras de las capas de hidratación de iones en disolución.^{1,2}

En el desarrollo de todo potencial de interacción intermolecular, el punto de partida será conocer la energía de interacción intermolecular, la cual puede ser calculada a partir de las energías cuánticas de un conjunto de puntos de la hipersuperficie de energía potencial. El potencial intermolecular desarrollado de este modo es conocido como potencial de interacción intermolecular *ab initio*.

Definiendo la energía de interacción como la diferencia entre energía del sistema y la de los átomos y/o moléculas que componen dicho sistema, dependiendo del tamaño del sistema y de si son tenidas en cuenta las contribuciones de dos o más cuerpos, podemos tener:

- Sistema formado por dos moléculas A y B

$$V(A, B) = E_{AB} - E_A - E_B \quad (3.3)$$

- Sistema formado por tres moléculas A, B y C

$$V(A, B, C) = E_{ABC} - E_A - E_B - E_C - E_{AB} - E_{BC} - E_{AC} \quad (3.4)$$

Las energías cuánticas, así calculadas, nos proporcionan la información necesaria para buscar una forma funcional con contribuciones de términos de corto y largo alcance que reproduzca las energías de interacción cuántica del conjunto de puntos seleccionados y sea capaz de predecir la energía de interacción del resto de puntos de la hipersuperficie de energía potencial.

3.1.2. Adaptación del modelo Ion-Hidratado

En nuestro grupo se habían desarrollado hasta ahora potenciales de interacción *ab initio* para iones metálicos en disoluciones acuosas, donde la idea principal era considerar el catión metálico junto con su primera esfera de solvatación (Ion Hidratado) como la entidad que interacciona en el seno de la disolución.^{3,4,5,6,7}

En el caso que nos ocupa, el desarrollo de un potencial de interacción para ftalocianinas metálicas en medio acuoso, hemos de sustituir el ion hidratado

por el ion complejoado con el ligando Pc^{2-} . Esto conlleva que para la definición del sistema y de su tamaño hayamos considerado al complejo M_nPc como la unidad que conserva la integridad fisicoquímica del sistema, aproximación muy conveniente en este caso dada la gran estabilidad del complejo.

El primer paso ha sido desarrollar un potencial de interacción *ab initio* para el complejo CuPc (Figura 3.1(a)), el cual fue puesto a prueba mediante su empleo en simulaciones clásicas de Dinámica Molecular. Seguidamente se ha llevado a cabo un estudio del grado de transferibilidad de este potencial de interacción a otras Pcs, pudiéndose establecer un potencial de interacción para la ftalocianina libre H_2Pc (Figura 3.1(b)) y para el derivado 3,4',4'',4'''-tetrasulfonato del CuPc [$\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4$] $^{4-}$ (Figura 3.1(c)).

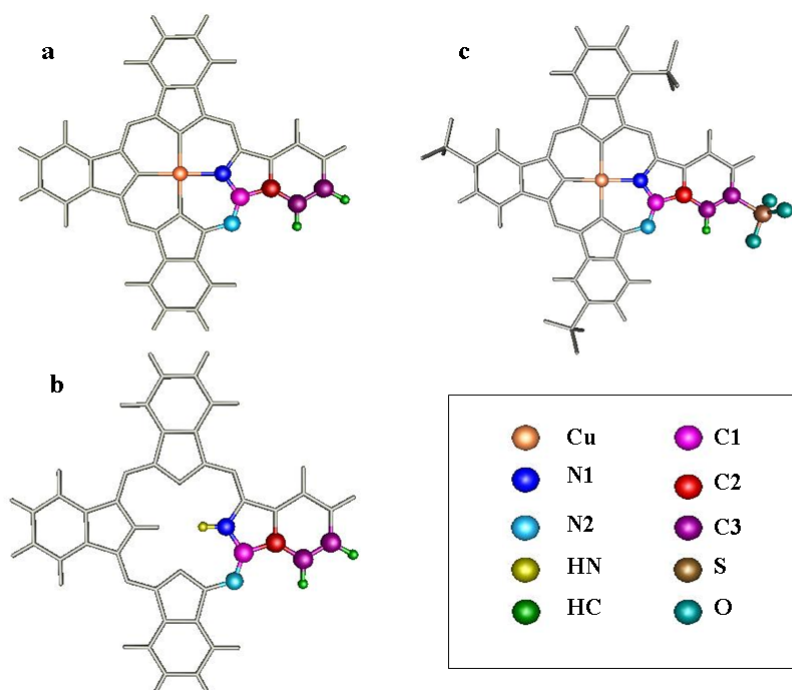


Figura 3.1: Estructura y tipos atómicos empleados para las tres ftalocianinas estudiadas: (a) CuPc , (b) H_2Pc , y (c) [$\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4$] $^{4-}$.

3.1.3. Desarrollo del potencial de interacción $\text{CuPc-H}_2\text{O}$

El desarrollo de un potencial de interacción *ab initio* $\text{CuPc-H}_2\text{O}$ conlleva una exhaustiva exploración de su superficie de energía potencial, de modo que las energías de interacción cuánticas de los puntos muestreados permitan el ajuste del conjunto de coeficientes de una función analítica que describa la interacción entre las dos unidades. Para el computo de las energías de interacción mecánico-cuánticas es necesario definir el nivel de cálculo y establecer una estrategia de

exploración de las estructuras de la superficie de energía potencial a muestrear. A continuación se detalla el procedimiento utilizado en relación a estos aspectos.

Selección del nivel de cálculo mecano-cuántico

El tamaño del sistema y el número de cálculos necesarios para desarrollar el potencial de interacción CuPc-H₂O conlleva un compromiso entre precisión y coste computacional. Por esta razón, la elección del nivel de cálculo para la obtención de las energías de interacción cuánticas se hizo en base al complejo de referencia Cu(NH₃)₂(NH₂)₂ ya que este sistema conserva el entorno del ion Cu(II) y presenta carga neutra al igual que el complejo CuPc. El complejo Cu(NH₃)₂(NH₂)₂ fue optimizado a una estructura C_{2v} fijando el átomo de Cu y los cuatro átomos de N a los que está coordinado en un mismo plano, siendo esta estructura solo 2.9 kcal/mol menos estable que la estructura totalmente relajada (Figura 3.2).

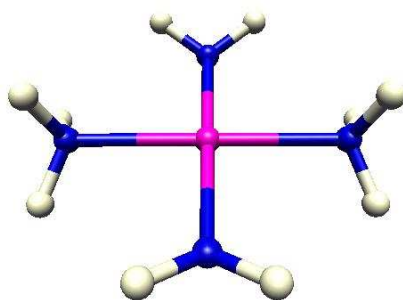


Figura 3.2: Estructura del complejo modelo Cu(NH₃)₂(NH₂)₂.

Por otra parte, atendiendo a la configuración electrónica, el complejo CuPc es un sistema de capa abierta que da lugar a un estado doblete, cuyo orbital molecular ocupado más alto por un sólo electrón (SOMO) resulta de la combinación lineal del orbital 3d_{x²-y²} del átomo de Cu, los orbitales 2p_x de dos átomos de N situados en la dirección del eje *x* y los orbitales 2p_y de los otros dos átomos de N situados en la dirección del eje *y* que participan en los enlaces Cu-N. Una situación equivalente se encuentra en el complejo modelo, Cu(NH₃)₂(NH₂)₂, el cual es un sistema de capa abierta cuya configuración electrónica más estable es un estado doblete cuya densidad de espín está asociada también al orbital 3d_{x²-y²} del átomo de Cu y a los orbitales 2p_x y 2p_y de los átomos de N de los ligandos amino. La estructura electrónica de ambos complejos está de acuerdo con el efecto Jahn-Teller que se da en los elementos con configuración electrónica d⁹, como es el caso del ion metálico Cu(II).^{8,9} Este efecto maximiza la energía de estabilización del campo cristalino escindiendo los orbitales d degenerados del campo cristalino octaédrico dando lugar al plano cuadrado (Figura 3.3)

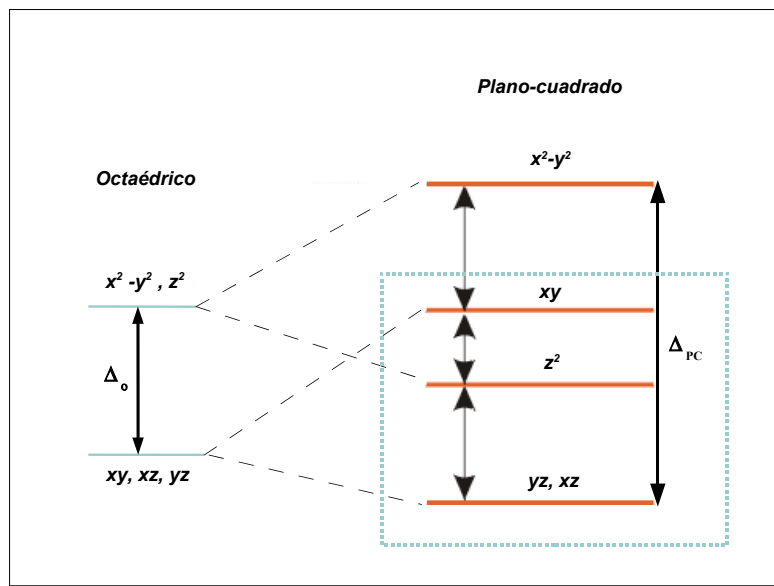


Figura 3.3: Efecto Jahn-Teller en complejos metálicos con configuración electrónica d^9 .

La ventaja de utilizar el complejo modelo, $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2$, se encuentra en la posibilidad de realizar un estudio comparativo con un nivel de cálculo de mayor coste computacional como es el CCSD (Tabla 3.1).

Los pasos seguidos en la realización de los cálculos han sido:

- Optimización de la estructura del complejo $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2$ a nivel HF, DFT (B3LYP, BHLYP) y MP2 con base 6-31g(d).
- Optimización de la estructura de una molécula de H_2O a nivel HF, DFT (B3LYP, BHLYP) y MP2 con base 6-31g(d).
- Optimización de la distancia Cu-O entre el complejo $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2$ y una molécula de H_2O en orientación ion-dipolo a nivel HF, DFT (B3LYP, BHLYP) y MP2 con base 6-31g(d).
- Cálculo del mínimo de la energía de interacción del par $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2\text{-H}_2\text{O}$ obtenido para cada nivel de cálculo y el obtenido para esas mismas estructuras al nivel CCSD con base 6-31g(d). Los cálculos fueron realizados con el programa GAUSSIAN 03.¹⁰ En todos los casos la energía de interacción se obtiene por la siguiente expresión:

$$E_{\text{int}} = E_{\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2\text{-H}_2\text{O}} - E_{\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2} - E_{\text{H}_2\text{O}} \quad (3.5)$$

Los resultados recopilados en la Tabla 3.1 hacen indicar que el nivel de cálculo BHLYP/6-31g(d) es el más adecuado por comparación con los resultados a nivel

Tabla 3.1: Distancias Cu-O (Å) y energías de interacción (kcal/mol) de los mínimos obtenidos para el sistema $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2\text{-H}_2\text{O}$ al nivel de cálculo HF, DFT(B3LYP, BHLYP), MP2 comparadas con las energías obtenidas a nivel CCSD. ^a Energía a nivel CCSD.

	HF	B3LYP	BHLYP	MP2
$r_{\text{Cu-O}}$	2.52	2.52	2.43	2.42
E_{int}	-2.23	-2.42	-3.51	-4.16
	(-3.65) ^a	(-4.49) ^a	(-3.83) ^a	(-3.47) ^a

CCSD para calcular la energía de interacción del sistema $\text{CuPc-H}_2\text{O}$. Trabajos previos¹¹ apuntan en la misma dirección, en lo que respecta al buen comportamiento del funcional BHLYP.

Comprobación de la aproximación de aditividad por pares

Antes de realizar la exploración de la superficie de energía potencial del sistema $\text{CuPc-H}_2\text{O}$, se ha examinado el comportamiento de la energía de interacción total para más de dos cuerpos cuando más de una molécula de agua interacciona simultáneamente con el complejo CuPc . El objeto era conocer si existen posibles efectos de polarización del centro metálico que pudiesen dar lugar a una solvatación asimétrica, como los observados en estudios de complejos plano cuadrados de Pt(II) llevados a cabo por nuestro grupo en trabajos anteriores.¹²

Para ello realizamos dos conjuntos de cálculos cuánticos (BHLYP,6-31g(d)):

- Aproximación axial de una molécula de agua en orientación ion-dipolo sobre una molécula de CuPc , calculando la energía de interacción en cada punto (Ecuación 3.6).

$$E_{\text{int}}(\text{CuPc-H}_2\text{O}) = E_{\text{CuPc-H}_2\text{O}} - E_{\text{CuPc}} - E_{\text{H}_2\text{O}} \quad (3.6)$$

- Aproximación axial de una molécula de agua en orientación ion-dipolo sobre una molécula de CuPc manteniendo en el otro lado del plano molecular una molécula de agua en la posición del mínimo obtenido anteriormente, calculando la energía de interacción en cada punto (Ecuación 3.7).

$$E_{\text{int}}(\text{CuPc-(H}_2\text{O)}_2) = E_{\text{CuPc-(H}_2\text{O)}_2} - E_{\text{CuPc}} - 2E_{\text{H}_2\text{O}} \quad (3.7)$$

Si la aproximación de la aditividad por pares para el sistema $\text{CuPc-2(H}_2\text{O)}$ es cierta se debe cumplir la siguiente igualdad:

$$E_{\text{int}}(\text{CuPc-(H}_2\text{O)}_2) = E_{\text{int}}(\text{CuPc-H}_2\text{O}) + E_{\text{int}}(\text{CuPc-H}_2\text{O(mín)}) + E_{\text{int}}(\text{H}_2\text{O-H}_2\text{O}) \quad (3.8)$$

En la Figura 3.4 podemos ver la representación de dos curvas, una correspondiente a la energía de interacción total del sistema $\text{CuPc-(H}_2\text{O)}_2$ (Ecuación 3.6) y otra correspondiente a la suma de energías de interacción por pares del sistema $\text{CuPc-(H}_2\text{O)}_2$ (Ecuación 3.7).

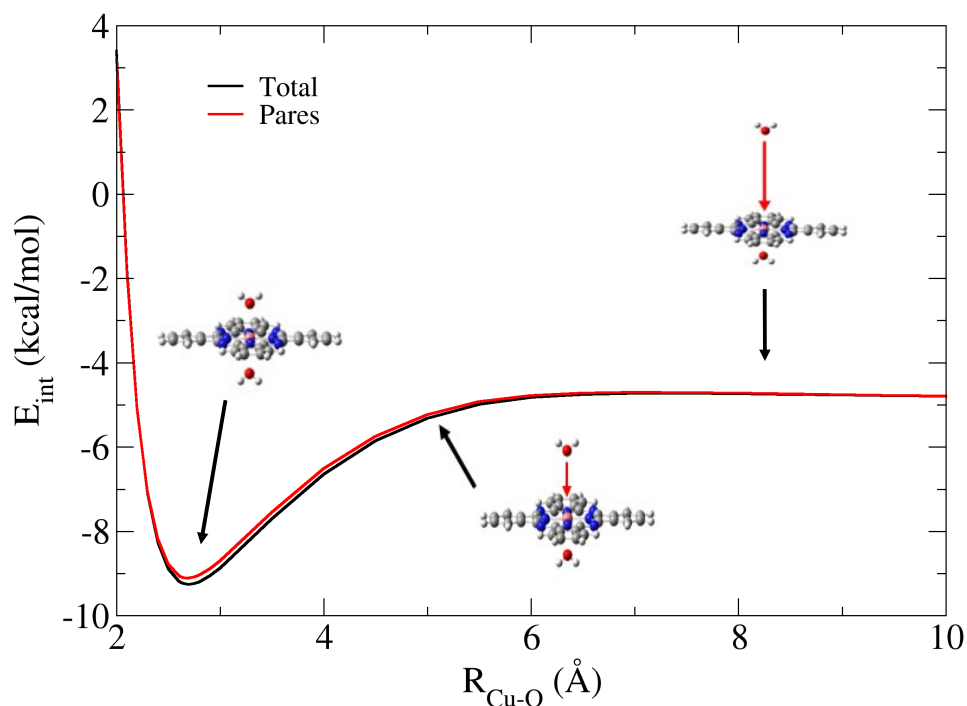


Figura 3.4: Representación de las curvas de energía de interacción total y por pares del sistema CuPc-2H₂O.

El buen acuerdo en las energías obtenidas por ambas expresiones demuestra que es posible aplicar la aproximación de aditividad por pares a moléculas de agua que están en distintos lados del plano molecular para calcular la energía de interacción de un sistema de muchos cuerpos (CuPc-(H₂O)₂); y que la polarización que sufre el catión metálico como consecuencia de la interacción con una molécula de agua no afecta significativamente a la interacción con la segunda molécula de agua.

Exploración de la hipersuperficie de energía potencial

El tamaño del complejo CuPc nos fuerza a realizar un muestreo de la superficie de energía potencial más extenso, en comparación con otros estudios de complejos metálicos realizados anteriormente. Sin embargo, la simetría D_{4h} del CuPc nos permite muestrear un octavo de hemisferio alrededor del complejo. El conjunto de puntos de la superficie de energía potencial sobre el cual realizamos los cálculos cuánticos se obtuvo del muestreo de tres variables espaciales (r , α y β) con un determinado paso y teniendo en cuenta tres posibles orientaciones de la molécula de agua por encima del plano que define la molécula CuPc,

manteniendo la geometría interna del agua a la del modelo de agua SPC/E,¹³ utilizado posteriormente en las simulaciones de Dinámica Molecular. La Figura 3.5 muestra las variables espaciales empleadas en la prospección de la superficie y la Tabla 3.2 los rangos y pasos empleados para las tres variables.

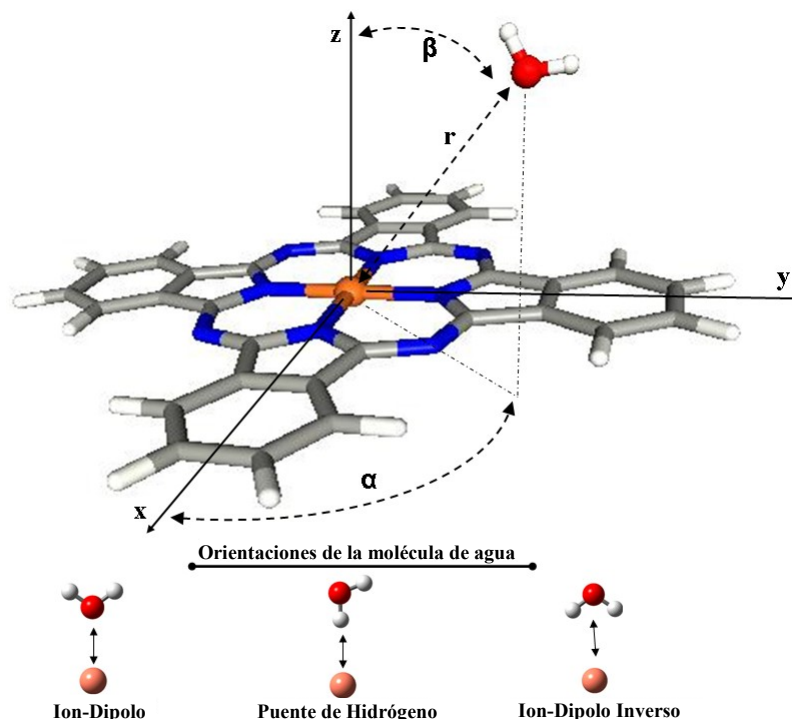


Figura 3.5: Prospección de la superficie de energía potencial CuPc-H₂O.

Tabla 3.2: Rangos y pasos de las tres variables espaciales empleadas en la exploración de la superficie de energía potencial del sistema CuPc-H₂O.

Variable	Rango	Paso
r (Å)	1.4 - 7.4	0.1-0.25
α (°)	0 - 45	9
β (°)	0 - 80	10

En total del orden de 2300 cálculos cuánticos a nivel BHLYP/6-31g(d) fueron realizados, calculando para cada uno de ellos la energía de interacción (Ecuación 3.6). Estas energías de interacción *ab initio* fueron calculadas sin incluir la corrección de superposición de bases (BSSE), pues tal y como sugiere un estudio reciente

de Alvarez-Idaboy y Galano¹⁴, cuando se utilizan conjuntos de bases pequeños la aplicación del método de *counterpoise*^{15,16} empeora las energías de interacción no corregidas si se comparan con los resultados extrapolados utilizando un conjunto de bases completo (CBS). Hay que decir que, en el caso que nos ocupa, se ha utilizado un conjunto de bases pequeño debido al coste computacional que el muestreo de su superficie potencial requiere como consecuencia del tamaño del complejo y del número de configuraciones necesarias en la prospección. La estimación de la corrección de superposición de bases, siguiendo la estrategia de Kim y col,¹⁷ supondría cometer un error del 30 % en la configuración muestreada con energía de interacción más estable, lo cual se debería considerar como el límite superior en la estimación de dicha corrección al ser ésta una de las estructuras en la cual los fragmentos están más próximos entre sí.

Selección de una forma funcional y procedimiento de ajuste

La forma funcional utilizada para la construcción de los potenciales es una combinación lineal de términos algebraicos del tipo r^{-n} con $n=1,4,6,8(7),10$ y 12 , más términos de tipo exponencial Ae^{-Br} . La combinación de estas funciones proporciona ajustes por mínimos cuadrados de las energías de interacción con desviaciones pequeñas con respecto a los valores cuánticos de dichas interacciones.

La función que mejor se ajusta a las energías de interacción CuPc-H₂O muestreadas presenta la siguiente forma:

$$E_{\text{CuPc-H}_2\text{O}} = \sum_i^{\text{sitios CuPc}} \sum_j^{\text{sitios H}_2\text{O}} A_{ij} e^{-Br_{ij}} + \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^8} + \frac{E_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (3.9)$$

Sólo se ajustan las interacciones de corto alcance (A_{ij} , C_{ij} , D_{ij} y E_{ij}) para cada par de tipos atómicos fijando el parámetro B con un valor igual para todos los pares atómicos ($B = 2 \text{ \AA}^{-1}$). Las cargas electrostáticas q_i del CuPc se obtienen del cálculo cuántico a nivel B3LYP/6-31g(d) por el método Merz-Kollman^{18,19} (Tabla 3.3) mientras que las cargas electrostáticas q_j del agua están definidas según el modelo de agua SPC/E.¹³

Los pares de tipos atómicos se obtienen de la combinación de los tipos atómicos de la molécula de CuPc y los de la molécula de agua. Así, los átomos que constituyen el complejo CuPc han sido agrupados en tipos atómicos según su naturaleza química mientras que los de la molécula de agua están definidos por el potencial del agua SPC/E (Figura 3.6).

En la Figura 3.7 se puede observar la buena correlación existente entre la hipersuperficie potencial cuántica muestreada y los valores obtenidos por la función de la Ecuación 3.6. La desviación estándar del ajuste ($\sigma=0.63 \text{ kcal/mol}$) indica la buena correlación entre la forma funcional del potencial utilizado respecto a las interacciones cuánticas calculadas. La Tabla 3.4 contiene los coeficientes obtenidos como resultado de ajuste del potencial.

Una vez construido el potencial de interacción se realiza un análisis para comprobar su buen comportamiento, incluso en regiones que no han sido muestreadas por los cálculos cuánticos. Para ello se pueden realizar representaciones

Tabla 3.3: Cargas del complejo CuPc obtenidas a través del método Merz-Kollman.

Tipos atómicos (i)	q_i
Cu	0.76
N1	-0.57
N2	-0.64
C1	0.57
C2	-0.08
C3	-0.12
HC	0.13

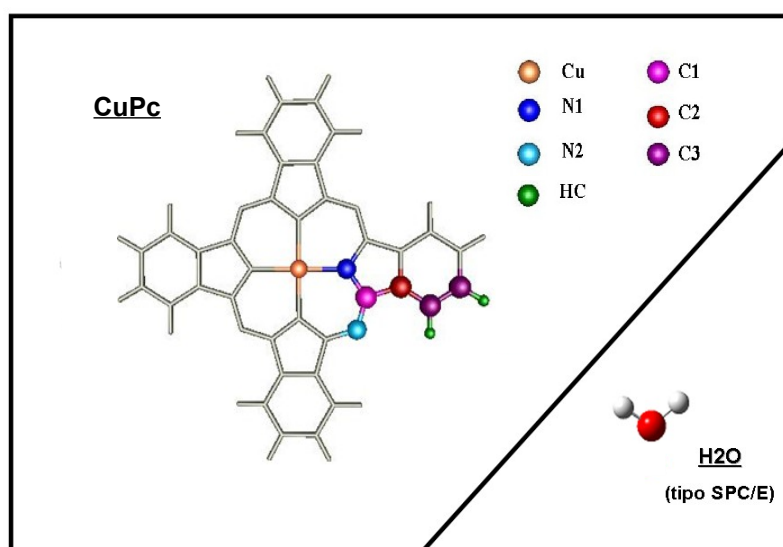


Figura 3.6: Tipos atómicos del complejo CuPc y de la molécula de agua (tipo SPC/E).

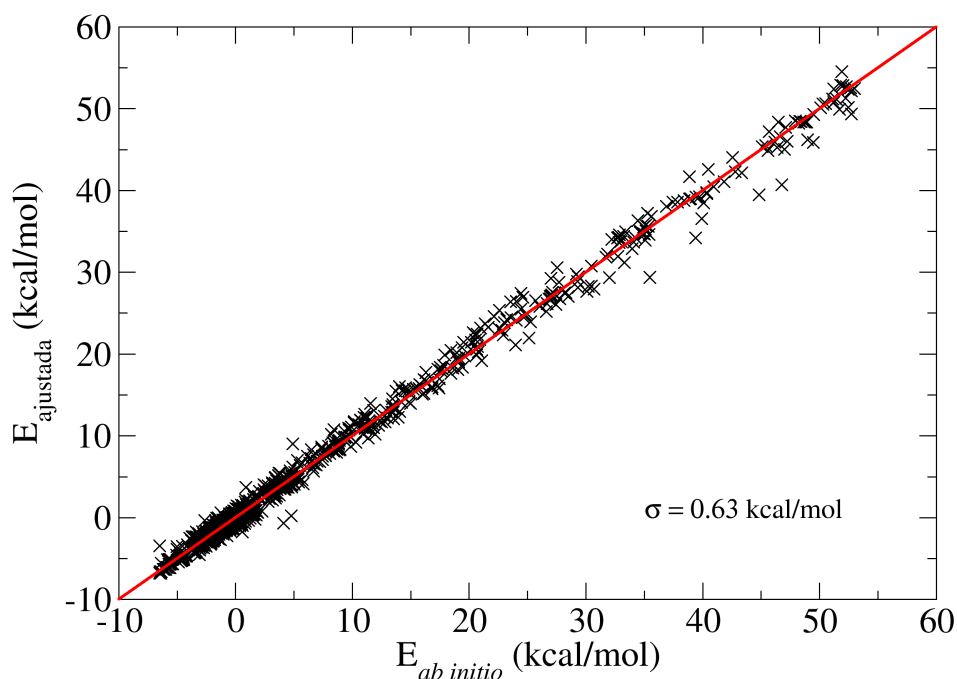


Figura 3.7: Representación de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica para CuPc.

tridimensionales de la energía de interacción del complejo CuPc con una molécula de agua, manteniendo los valores de z constantes, plano sobre el que descansa el átomo de oxígeno de la molécula de agua. Hay que señalar que la orientación de la molécula de agua está optimizada para cada punto de la superficie manteniendo fija la molécula de CuPc en el plano xy , con el átomo de Cu en el origen de coordenadas y los cuatro átomos de N1 en la dirección de los ejes x e y . Estas representaciones permiten comprobar la ausencia de discontinuidades, picos o pozos anómalos. Las proyecciones de contorno isoenergéticos permiten una visión más clara de las zonas más repulsivas y atractivas de la superficie (Figura 3.8)

3.2. Estudio de la transferabilidad del potencial de interacción CuPc-H₂O desarrollado

Teniendo en cuenta la similitud entre los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ y el alto coste computacional que ha supuesto el desarrollo del potencial de interacción CuPc-H₂O, es deseable plantear una nueva estrategia más económica para

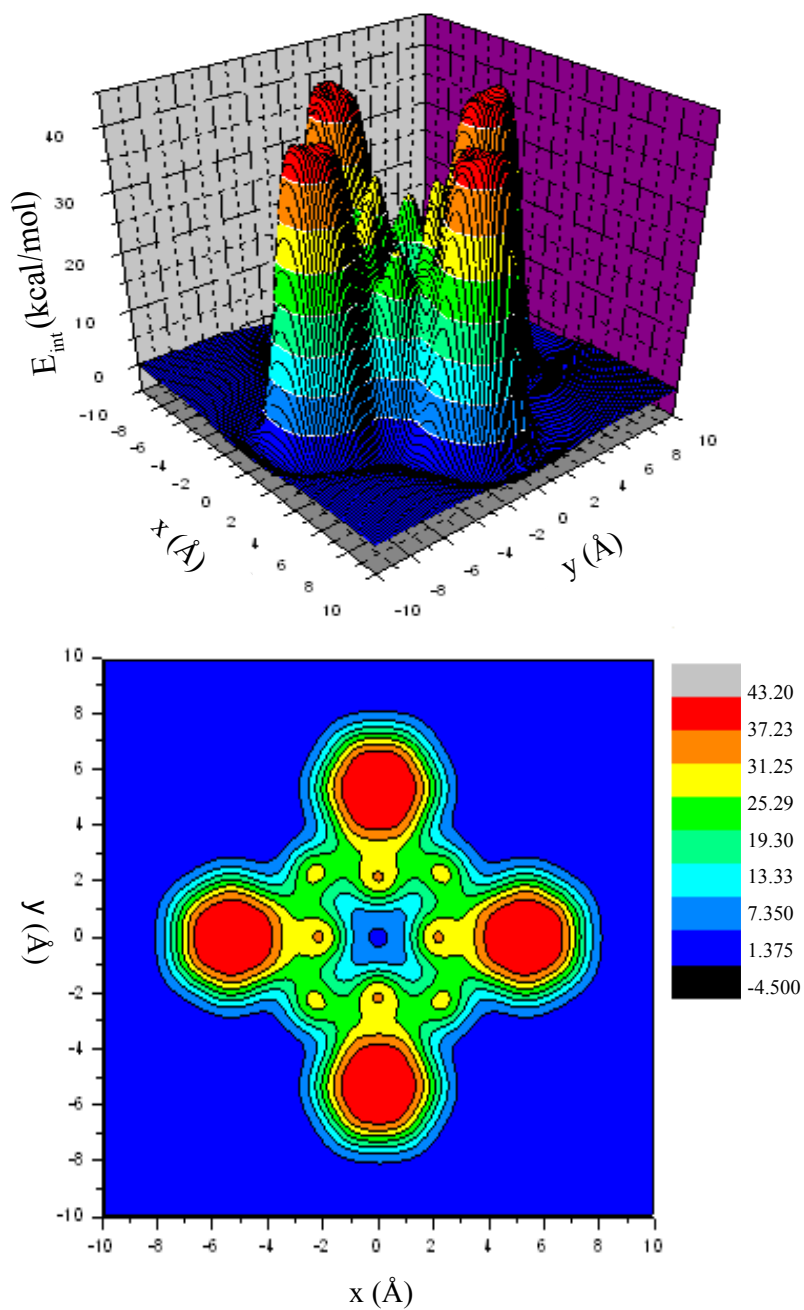


Figura 3.8: Superficie 3D de la energía de interacción y proyección de contorno isoenergético de CuPc-H₂O para el plano $z=2$ Å.

3.2. Estudio de la transferabilidad del potencial de interacción CuPc-H₂O desarrollado

Tabla 3.4: Coeficientes de ajuste de la función de energía potencial CuPc-H₂O.

Pares atómicos ij	A_{ij} (kcal/mol)	C_{ij} (kcal Å ⁶ /mol)	D_{ij} (kcal Å ⁸ /mol)	E_{ij} (kcal Å ¹⁰ /mol)
Cu-O	7973.17	26273.26	-94810.88	98843.71
Cu-H	-485.24	-710.71	564.54	254.17
N1-O	-1684.09	944.12	-42227.20	98973.09
N1-H	-857.82	-2738.30	7068.06	-5519.59
N2-O	-5866.97	-8921.73	-15092.19	80961.65
N2-H	804.63	1436.69	-5333.78	5493.34
C1-O	-483.98	-1014.08	-10771.05	30011.95
C1-H	253.52	1241.78	-5269.82	5860.08
C2-O	-1384.42	2618.85	-61626.57	167742.49
C2-H	642.99	2151.08	-8222.34	8661.48
C3-O	-2540.87	-2413.27	-41387.75	134929.64
C3-H	-257.54	-568.86	-16.04	1386.98
HC-O	878.04	3177.53	-11326.29	11317.87
HC-H	-183.78	-361.66	682.95	-380.06

$B = 2 \text{ Å}^{-1}$

describir la interacción con el disolvente en estos dos nuevos casos. Se adopta, así, la transferabilidad del potencial desarrollado para CuPc-H₂O como la mejor estrategia para abordar el desarrollo de los potenciales de interacción para los sistemas H₂Pc-H₂O y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻-H₂O debido a la equivalencia química de casi todos los tipos atómicos definidos para cada uno de los complejos (Figura 3.1). Por tanto, asumiendo esta estrategia se podrá mantener parcialmente la contribución de corto alcance del potencial de interacción transfiriendo los coeficientes de los tipos atómicos equivalentes entre el complejo CuPc y H₂Pc o [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, respectivamente.

En el caso de los nuevos tipos atómicos de los complejos H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, será necesario un proceso de ajuste similar al empleado previamente o adoptar, si es posible, una forma funcional y los coeficientes asociados previamente desarrollados. En el caso del complejo H₂Pc se decidió aplicar la primera opción, puesto que como ocurriese para el complejo CuPc no existe ningún potencial publicado válido para describir la interacción con el agua de los tipos atómicos N1 y HN, definidos en el sistema. Sin embargo, para los tipos atómicos S y O de los grupos sulfonatos del complejo [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ es posible adoptar los parámetros de Lennard-Jonnes publicados para el grupo SO₃⁻ y acoplarlos al resto de parámetros desarrollados para el sistema CuPc. En cuanto a la contribución del término electrostático a la energía de interacción, es necesario adaptar cada uno de los complejos siguiendo el mismo procedimiento empleado en el caso del CuPc. Así, se utilizará el conjunto de cargas generado para cada una de las estructuras optimizadas de los complejos H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, siendo el nivel de cálculo el mismo que el empleado en el sistema CuPc. De modo, que contrariamente

a la estrategia de transferibilidad utilizada para las contribuciones de corto alcance, la parte electrostática es específica de cada complejo, como ya se mostró en los estudios de acuaciones.⁶ Afortunadamente, su coste computacional es bajo puesto que sólo un cálculo cuántico facilita toda la información electrostática necesaria. A continuación se detallan los aspectos más significativos del proceso de transferibilidad llevado a cabo para cada uno de los sistemas.

3.2.1. Transferibilidad del potencial de CuPc a H₂Pc

Construido el potencial de interacción CuPc-H₂O, la pregunta que surge es saber si es posible o no transferir, en la medida de lo posible, el potencial desarrollado para ser utilizado en la descripción de las interacciones H₂Pc-H₂O. Sobre esta base, sólo se transfieren los coeficientes de corto alcance (A_{ij} , C_{ij} , D_{ij} y E_{ij}) de los tipos atómicos totalmente equivalentes como son C1, C2, C3, N2 y HC, pero no del tipo N1 puesto que cambia su naturaleza química al dejar de estar coordinado a un átomo metálico. Así se ajustan únicamente el tipo atómico N1 y HN (Figura 3.1(b)).

Al igual que en el potencial desarrollado anteriormente, las cargas electrostáticas se calculan cuánticamente por el método Merz-Kollman a nivel BHLYP/6-31g(d) (Tabla 3.5).

Tabla 3.5: Cargas del complejo H₂Pc obtenidas a través del método Merz-Kollman.

Tipos atómicos (i)	q_i
HN	0.25
N1	-0.46
N2	-0.62
C1	0.52
C2	-0.07
C3	-0.11
HC	0.13

Para realizar el ajuste es necesario, al igual que se hizo en el caso del CuPc, una prospección de la superficie de energía potencial. Aunque en un principio pudiera bastar con explorar sólo la región del centro del macrociclo al ser ésta la zona donde se encuentran los nuevos tipos atómicos, se realizó el mismo barrido de las tres variables espaciales (r , α y β) con el mismo paso y teniendo en cuenta también tres posibles orientaciones de la molécula de agua por encima del plano que define la molécula H₂Pc (Figura 3.5) calculando en cada uno de los puntos la energía de interacción cuántica a nivel BHLYP/6-31g(d), con el fin de comprobar la precisión de la metodología utilizada previamente y la transferibilidad realizada.

Realizado el ajuste se obtienen los coeficientes de van der Waals para los nuevos tipos atómicos de H₂Pc (Tabla 3.6).

En la Figura 3.9 se puede observar la correlación existente entre la superficie potencial cuántica muestreada y los valores obtenidos por el potencial.

3.2. Estudio de la transferabilidad del potencial de interacción CuPc-H₂O desarrollado

Tabla 3.6: Coeficientes de ajuste de la función de energía potencial H₂Pc-H₂O.

Pares atómicos ij	A_{ij} (kcal/mol)	C_{ij} (kcal Å ⁶ /mol)	D_{ij} (kcal Å ⁸ /mol)	E_{ij} (kcal Å ¹⁰ /mol)
HN-O	-446.58	-799.57	1664.48	-1442.06
HN-H	-373.13	-920.33	2423.13	-1958.45
N1-O	-570.55	3213.61	-46257.92	95444.21
N1-H	-60.56	-346.58	691.42	-465.42

$B = 2 \text{ Å}^{-1}$

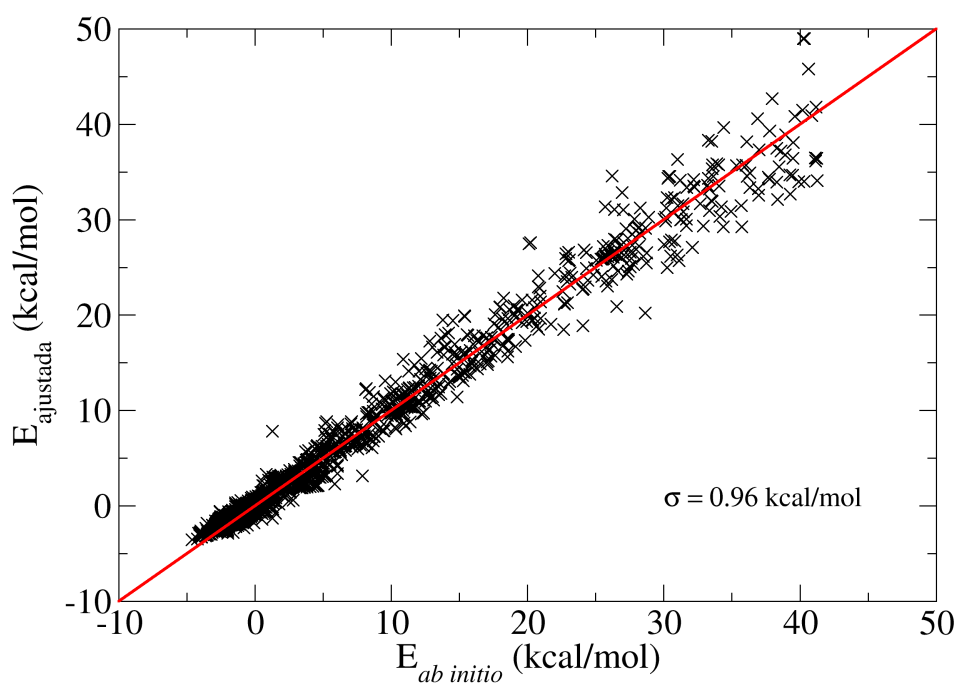


Figura 3.9: Representación para H₂Pc de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica.

El resultado obtenido para la desviación estándar ($\sigma=0.96$ kcal/mol) indica la buena correlación entre la forma funcional del potencial utilizado respecto a las interacciones cuánticas calculadas, y por tanto la viabilidad de la aproximación realizada.

Al igual que en el caso del CuPc, se realiza un análisis para comprobar el comportamiento del potencial incluyendo en el análisis regiones que no han sido muestreadas en los cálculos cuánticos (Figura 3.10).

3.2.2. Transferibilidad del potencial a derivados del CuPc

Consiste en transferir totalmente el potencial ajustado para el sistema CuPc a un derivado del mismo, en este caso al complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$. Al igual que en el caso del sistema H_2Pc , se transfieren los coeficientes de corto alcance (A_{ij} , C_{ij} , D_{ij} y E_{ij}) de todos los tipos atómicos como son C1, C2, C3, N1, N2, Cu y HC, sólo que en este caso para introducir las interacciones de los nuevos tipos atómicos S y O no es necesario muestrear la superficie de energía potencial y ajustarla, puesto que se asumen los coeficientes de Lennard-Jones del potencial de CHARMM²⁰ para estos tipos atómicos (Figura 3.1(c) y Tabla 3.7).

Tabla 3.7: Coeficientes de Lennard-Jones (LJ) resultantes de la combinación del campo de fuerzas CHARMM para los tipos atómicos i (S y O) del $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ y los coeficientes LJ para los tipos atómicos j (O e H) del H_2O tipo SPC/E.

Pares atómicos ij	ϵ (kcal/mol)	σ (Å)
S-O	0.26	3.36
S-H	0	1.78
O-O	0.14	3.10
O-H	0	1.51

Las cargas electrostáticas fueron calculadas cuánticamente por el método Merz-Kollman a nivel B3LYP/6-31g(d) (Tabla 3.8). En este caso se distingue entre los átomos de tipo atómico C2 que se encuentran en posición β o γ del grupo SO_3^- y los que están en posición δ , al igual que con los átomos de tipo atómico C3 que se encuentran en posición α o β del grupo SO_3^- y los que están en posición γ o δ (Figura 3.1(c)).

Una complicación que aparece al introducir los grupos sulfonatos en la estructura del CuPc es su facilidad para rotar, lo que conduce a eliminar la aproximación previa de un soluto rígido. Para reproducir esta capacidad fue necesario introducir una barrera rotacional mediante una función coseno del tipo $E_{\text{tor}} = V_n[1 + \cos(n\phi - \delta)]$, cuyos coeficientes fueron ajustados a las energías cuánticas obtenidas de las estructuras generadas al rotar dichos grupos. El complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ presenta dos grupos sulfonatos no equivalentes (Figura 3.1(c)) de ahí que se tuvieran que ajustar dos barreras rotacionales. Para los tres grupos sulfonatos equivalentes (unidos al carbono 4) se encontró una barrera rotacional de 1.7 kcal/mol, mientras que para el grupo sulfonato no equivalente (unido al carbono 3) la barrera fue de 7.6 kcal/mol.

3.2. Estudio de la transferabilidad del potencial de interacción CuPc-H₂O desarrollado

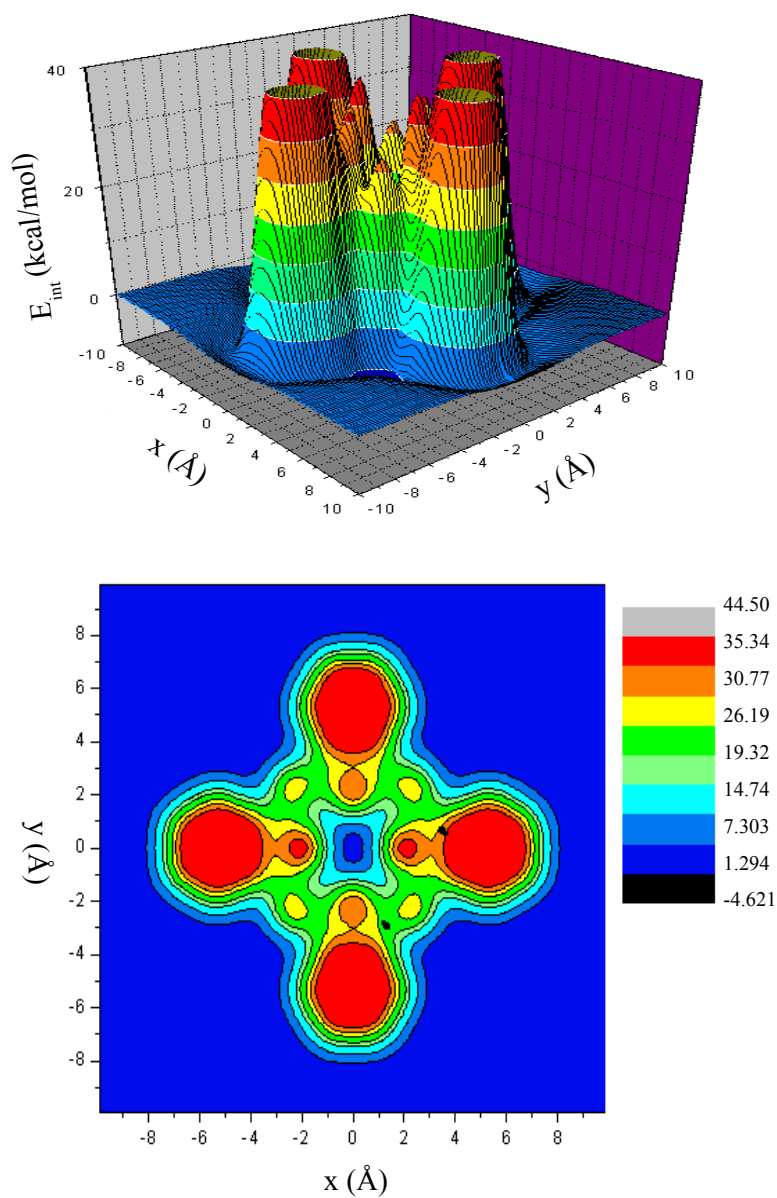


Figura 3.10: Superficie 3D de la energía de interacción y proyección de contorno isoenergético de H₂Pc-H₂O para el plano $z=2$ Å.

Tabla 3.8: Cargas del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ obtenidas a través del método Merz-Kollman. ^(a) Átomos C2 en posición β o γ al grupo SO_3^- . ^(b) Átomos C2 en posición δ al grupo SO_3^- . ^(c) Átomos C3 en posición α o β al grupo SO_3^- . ^(d) Átomos C3 en posición γ o δ al grupo SO_3^- .

Tipos atómicos (i)	q_i
Cu	0.77
N1	-0.59
N2	-0.56
C1	0.52
C2 ^(a)	-0.20
C2 ^(b)	0.07
C3 ^(c)	-0.19
C3 ^(d)	-0.07
HC	0.13
S	1.01
O	-0.64

En este caso la transferabilidad y ajustes adoptados fueron comprobados comparando las energías de interacción *ab initio* frente a las energías obtenidas aplicando el potencial analítico a estructuras de aguas alrededor a los grupos sulfonatos extraídas de las simulaciones de Dinámica Molecular realizadas. De modo que se obtuvo una desviación estándar de 3.8 kcal/mol para las 615 estructuras muestreadas (Figura 3.11).

Aunque pudiera parecer que la desviación estándar es alta en comparación con las desviaciones obtenidas en los ajustes de los complejos CuPc y H_2Pc , hay que señalar que la energía de interacción media de una molécula de agua alrededor de uno de los grupos sulfonatos del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ es tres veces mayor que la de la estructura de mínimo en los complejos CuPc y H_2Pc .

3.3. Simulaciones realizadas

3.3.1. Simulación del CuPc, H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución

Las simulaciones de Dinámica Molecular se han realizado con el programa DL POLY 2 (version 2.18)²¹ bajo el colectivo canónico NVT utilizando el termostato Nosé-Hoover a 300 K e integrando las ecuaciones de Newton por el algoritmo de Verlet modificado.

Se utilizaron condiciones de contorno periódicas. Las configuraciones iniciales se generaron con el programa Packmol,²² de forma que se construyó una caja cúbica de lado 35.0 Å en el caso de CuPc y H_2Pc y 40.0 Å para $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ debido al tamaño de los grupos sulfonatos. El número de moléculas de disolvente necesarias en cada caso para asegurar una densidad igual a 0.997 g/cm³ fueron:

- Simulación de CuPc en disolución: 1398 moléculas de agua.

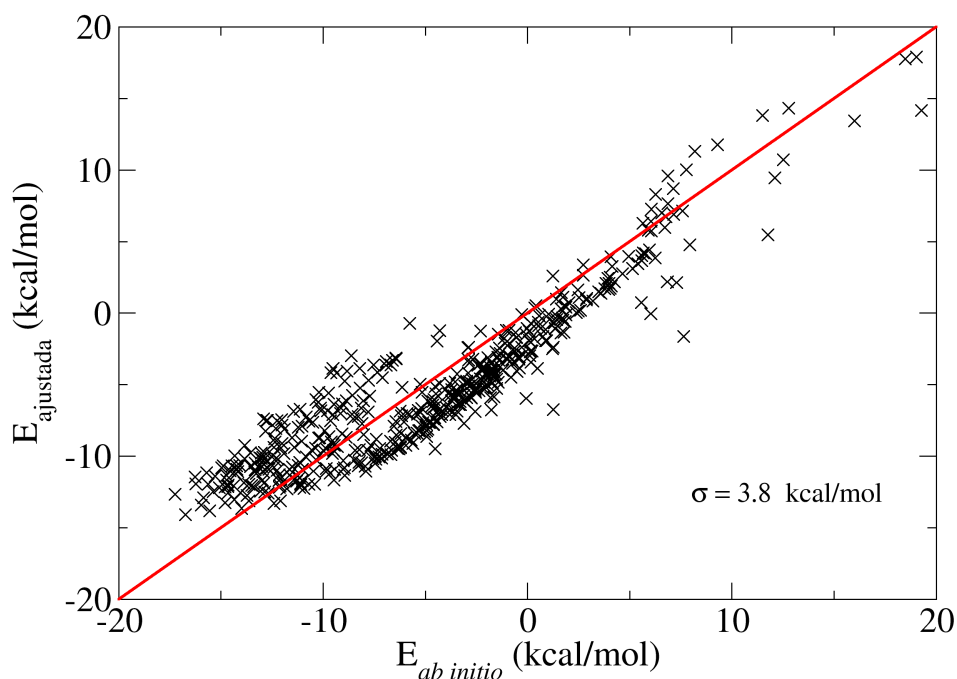


Figura 3.11: Representación para $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica de las estructuras de agua entorno a los grupos sulfonatos.

- Simulación de H_2Pc en disolución: 1401 moléculas de agua.
- Simulación de $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución: 2085 moléculas de agua.

El cálculo de la contribución de las interacciones electrostáticas se realizó por el método de la suma de Ewald,²³ aplicando una distancia de corte de 17 Å. En el caso del complejo cargado, $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$, fue tenido en cuenta el término de carga.²⁴

El tiempo total de cada simulación fue de 10 ns con un tiempo de paso de 0.5 fs. Fue necesaria una primera etapa de equilibrado (etapas de termalización y relajación) de 75 ps para alcanzar una temperatura estable de 300 K. Posteriormente, se siguió con la etapa de producción donde las configuraciones se almacenaron cada 0.025 ps para su posterior análisis.

3.3.2. Simulación de agua pura

Se realizaron tres simulaciones de agua pura (1398, 1401 y 2085 moléculas de agua). Y al igual que en las anteriores, estas simulaciones de Dinámica Molecular se han realizado bajo el colectivo canónico NVT utilizando del termostato Nosé-Hoover a 300 K e integrando las ecuaciones de Newton por el algoritmo de Verlet modificado.

En este caso, las condiciones de contorno periódicas se basan también en una caja cúbica, generada con el programa Packmol, de lado 34.734 Å para la simulación de 1398 moléculas de agua, 34.759 Å para la simulación de 1401 moléculas de agua y 39.685 Å para la simulación de 2085 moléculas de agua con lo que se mantuvo una densidad de 0.997 g/cm³ en todos los casos.

En el caso de las simulaciones de agua pura se aplicó un radio de corte de 9 Å en el cálculo de la contribución de las interacciones electrostáticas por el método de la suma de Ewald.

El tiempo total de cada simulación fue de 620 ps con un tiempo de paso de 2 fs. La primera etapa de equilibrado (etapas de termalización y relajación) fue de 20 ps seguida de una etapa de producción de 600 ps.

3.4. Cálculo de la entalpía de hidratación

La energía de hidratación para los tres complejos fueron calculadas a partir de la diferencia entre la energía de interacción de la simulación de CuPc, H₂Pc y CuPc(SO₃)₄⁴⁻ en disolución y la correspondiente a la simulación de agua pura, en las cuales se ha mantenido el mismo número de moléculas de agua (primer y segundo término de la Ecuación 3.10). El tercer término de la Ecuación 3.10 hace referencia a la energía del soluto en fase gas. En el caso de los complejos CuPc y H₂Pc, al considerarse rígidos, presentan una energía igual a cero. Esto no es lo que sucede con el complejo [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, donde los grados de libertad correspondientes a la rotación de los grupos sulfonatos nos lleva a estimar dicha energía a partir de una simulación del complejo en fase gas a 300 K.

$$\Delta E_{hid}^{300K} = \langle E_{solute+disolvente} \rangle - \langle E_{disolvente} \rangle - \langle E_{solute} \rangle \quad (3.10)$$

La energía de hidratación así calculada puede aproximarse a la entalpía de hidratación, de confirmarse que el término $P\Delta V$ que relaciona la energía de hidratación con la entalpía de hidratación a presión constante es despreciable (Ecuación 3.11).

$$\Delta E_{hid}^{300K} = \Delta H_{hid}^{300K} - P\Delta V \quad (3.11)$$

Para estimar el término $P\Delta V$ en los sistemas estudiados, se realizaron simulaciones de Dinámica Molecular bajo el colectivo NPT de los sistemas CuPc-H₂O y H₂Pc-H₂O. Los resultados obtenidos en ambos casos nos indicaron que el término $P\Delta V$ toma valores por debajo de 0.5 kcal/mol, lo cual confirma la buena aproximación de la entalpía de hidratación a la energía de hidratación calculada a partir de la Ecuación 3.10.

Tabla 3.9: Energía de hidratación de CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

Complejo	ΔE_{hyd}^{300K} (kcal/mol)
CuPc	-60
H ₂ Pc	-51
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	-364

Los valores de energía de hidratación obtenidos para CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ aparecen en la Tabla 3.9.

En un primer análisis de los resultados, teniendo en cuenta que los complejos CuPc y H₂Pc son hidrofóbicos, insolubles en agua experimentalmente, el contraste del valor absoluto de la entalpía de hidratación de estos dos complejos, muy parecidas entre si, con la mayor entalpía de hidratación del [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, soluble experimentalmente, nos muestran la buena reproducción de la tendencia de solubilización de estos tres complejos en agua a partir de las simulaciones realizadas. Además, teniendo en cuenta que la introducción del metal en el centro del macrociclo puede aumentar ligeramente su solubilidad,^{25,26} la diferencia de -9 kcal/mol de la entalpía de hidratación promedio al pasar de H₂Pc a CuPc nos indica el grado de precisión de estas simulaciones. Hay que decir que la desviación estándar obtenida para cada una de las entalpías de hidratación obtenidas es, aproximadamente, 60 kcal/mol, la cual está en el orden del valor promedio en el caso de CuPc y H₂Pc.

Sin embargo, el valor negativo en la entalpía de hidratación de los complejos CuPc y H₂Pc nos puede llevar a pensar que ambos complejos son solubles en agua si no conociéramos su tendencia experimental. Al respecto de este hecho, hay que precisar que en el proceso de disolución y, por tanto, en la determinación de la entalpía de hidratación experimental de un soluto, la energía de disgregación del soluto juega un papel crucial, sobre todo en aquellos solutos que presentan una baja energía de interacción con el disolvente, determinando así la capacidad de solubilidad del soluto o su carácter hidrofóbico. En este caso, los complejos de ftalocianinas muestran una tendencia a agregarse formando estructuras cristalinas con alta energía de red.²⁷ En concreto, la ftalocianina libre, H₂Pc, presenta una energía de red dentro del rango de [-45.5, -43.6] kcal/mol,²⁸ valor muy próximo a la entalpía de hidratación obtenida a partir de la simulación.

Hasta ahora sólo hemos tenido en cuenta la contribución del término entrálpico a la energía libre de hidratación, $\Delta G_{hid}^{300K} = \Delta H_{hid}^{300K} - T\Delta S_{hid}^{300K}$. Sin embargo, es posible que la reorganización del disolvente impuesta por el macrociclo debido a su tamaño y carácter hidrofóbico pueda dar lugar a una contribución entrópica que contrarestara la entalpía de hidratación obtenida. El plantemiento de un posible estudio de la contribución entrópica nos lleva en primer lugar a analizar la estructura y dinámica del agua entorno a los complejos estudiados, lo cual nos podrá dar una primera visión de la reestructuración del disolvente.

3.5. Análisis de propiedades estructurales

El estudio de las propiedades estructurales a partir de las simulaciones de Dinámica Molecular nos va a permitir conocer los cambios que se producen en la estructura de hidratación sobre la base de los cambios químicos introducidos al pasar de la ftalocianina libre (H_2Pc) a la ftalocianina de cobre ($CuPc$) y a su derivado $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$.

La hidrofobicidad de los complejos $CuPc$ y H_2Pc no nos permite disponer de información experimental de la estructura de agua entorno al soluto, por lo que la modelización llevada a cabo nos va a permitir conocer la estructura de hidratación al pasar de estos complejos de ftalocianina insolubles a otros derivados solubles como el $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$ y, por tanto, discernir los posibles cambios en la estructura del disolvente en un entorno hidrofóbico e hidrofílico. A continuación se desarrollarán las propiedades estructurales estudiadas para cada uno de estos complejos.

3.5.1. Función de distribución radial

La función de distribución radial (Radial Distribution Function, RDF), $g_{\alpha\beta}(r)$, da la probabilidad de encontrar una partícula α a una distancia r de una partícula β con respecto a la probabilidad en una distribución homogénea. Esta es una magnitud que puede obtenerse también por métodos experimentales, como es por ejemplo la difracción de rayos X o neutrones.

$$g_{\alpha\beta}(r) = \frac{1}{4\pi r^2 \rho_\alpha} \frac{dN_{\alpha\beta}(r)}{dr} \quad (3.12)$$

Siendo ρ_α la densidad de átomos α y $N_{\alpha\beta}$ el número de átomos α dentro de una esfera de radio r centrada en el átomo β .

Normalmente, se evalúa en diferencias finitas dividiendo la distancia r en un conjunto de segmentos de longitud Δr y realizando un conteo de pares $\Delta N_{\alpha\beta}(r)$ que se encuentren en el intervalo de distancias $(r, r + \Delta r)$, o lo que es lo mismo en un determinado segmento. Así, se tiene:

$$g_{\alpha\beta}(r) = \frac{1}{4\pi r^2 \rho_\alpha} \frac{\Delta N_{\alpha\beta}(r)}{\Delta r} \quad (3.13)$$

Integrando la función de distribución radial se puede calcular el número de integración, el cual da información del número de átomos (centros) de un tipo contenidos en una esfera de radio r entorno a un átomo o centro elegido como origen.

$$N_{\alpha\beta}(r) = \int_0^r g_{\alpha\beta}(r) 4\pi r^2 \rho_\alpha dr \quad (3.14)$$

La Figura 3.12 muestra las RDFs Cu-O y Cu-H calculadas a partir de la simulación de $CuPc$ en disolución, cuyas distancias y números de integración asociadas a cada pico se recogen en la Tabla 3.10

Lo primero que puede extraerse de la observación de la RDF Cu-O para $CuPc$ en agua es que existe una estructura de agua bien definida hasta distancias superiores a 9 Å, mientras que el primer pico muestra una intensidad por debajo

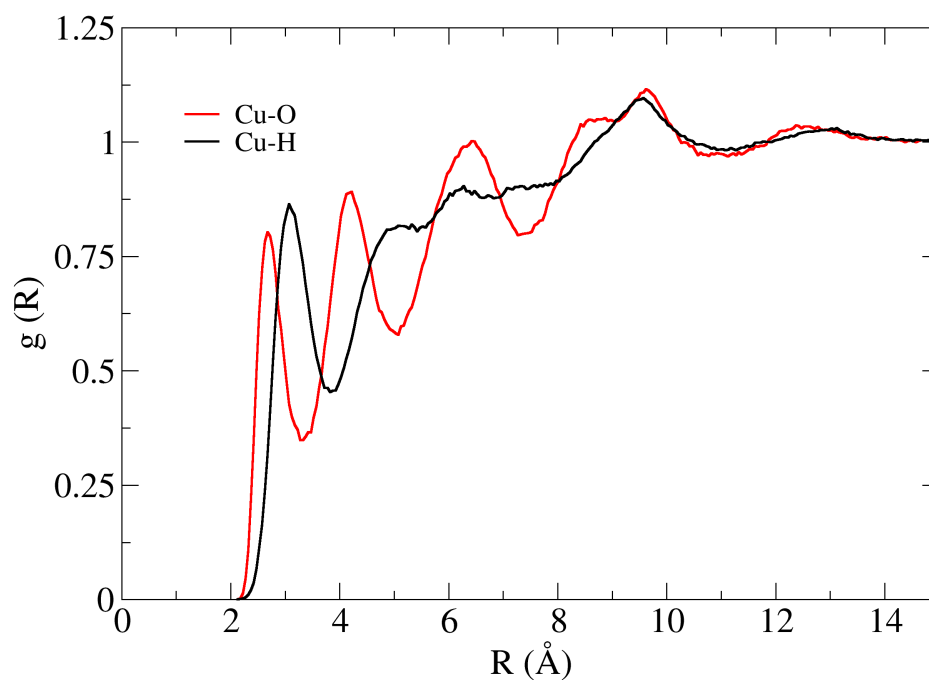


Figura 3.12: Funciones de distribución radial Cu-O y Cu-H para CuPc.

Tabla 3.10: Distancias de los máximos, r (Å), y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$ entre paréntesis, de los picos obtenidos de las RDFs Cu-O y Cu-H para CuPc.

RDF Cu-O				
2.67 (2)	4.22 (6)	6.42 (24)	8.42 (16)	9.57 (19)
RDF Cu-H				
3.08 (6)				

de uno. Si comparamos estos resultados con los obtenidos por nuestro grupo para cationes de carga $+3$,^{5,6,29} en los cuales sólo encontramos una distribución metal-oxígeno hasta 8 Å, deducimos que es el tamaño del macrociclo el que provoca la presencia de estructura a tan larga distancia del Cu, puesto que la distancia desde el átomo de Cu a los átomos de H periféricos del anillo de ftalocianina es aproximadamente de 7.5 Å. Por otra parte, la RDF Cu-H está mucho menos definida que la Cu-O y sólo el primer máximo está bien resuelto. Centrándonos en el primer pico Cu-O encontrado a 2.68 Å, el cual integra a 2 átomos de oxígeno, y teniendo en cuenta la geometría plana del complejo CuPc, es probable que estas dos moléculas de agua se dispongan una a cada lado del plano molecular. La explicación a porqué la intensidad es menor a uno para este primer pico se encuentra en la disminución del volumen ocupado por el disolvente en dicha región del espacio como consecuencia de la presencia del soluto, lo que da lugar a una bajada de la densidad del disolvente en esta región. Por otra parte, la distancia de 0.39 Å entre el átomo de oxígeno e hidrógeno del primer máximo Cu-H, encontrado a 3.07 Å, nos indica que el centro metálico no impone una determinada orientación para estas moléculas, ya que para moléculas de agua que presentan una orientación ion-dipolo⁶ la distancia entre los picos de O e H con respecto al ion es de 0.7 Å aproximadamente.

La tendencia observada para las aguas axiales del complejo CuPc ya ha sido observada en las moléculas de agua axiales de los iones hidratados plano cuadrados Pd(II) y Pt(II).^{12,30-32} En esa ocasión la no orientación de las moléculas de agua axiales fue entendida en base a los puentes de hidrógeno de las aguas entorno a ellas. Atendiendo al carácter de ambos casos, los acuioiones Pd(II) y Pt(II) eran hidrofílicos mientras que el complejo neutro CuPc es hidrofóbico. Sin embargo, encontramos la misma estructura para las moléculas de agua de la región axial en ambas situaciones.

Más allá del primer pico Cu-O, se observan picos bien definidos a 4.2, 6.4 y 8.4-9.6 Å, los cuales podrían ser moléculas de agua interactuando con otros átomos del macrociclo o moléculas de agua pertenecientes al *bulk*. Esta información no puede ser obtenida exclusivamente a partir de la función de distribución radial. Para ello es necesario utilizar la descomposición de la distribución radial en distintos rangos angulares para así obtener la Función de Distribución Angular (Angular Distribution Function, ADF). En el computo de la distribución angular, el espacio alrededor de un átomo es dividido en diferentes regiones, las cuales están definidas por un ángulo azimutal, θ , respecto al eje perpendicular al plano molecular, u^\perp (Figura 3.13).

En el caso de la RDF Cu-O se estudió la distribución angular atendiendo a tres rangos angulares: región axial $\theta \in [0,30]^\circ$, región intermedia $\theta \in [30,60]^\circ$ y región ecuatorial $\theta \in [60,90]^\circ$ (Figura 3.14).

Si comparamos los picos obtenidos en la RDF y ADF Cu-O, Figuras 3.12 y 3.14 respectivamente, observamos que el rango que hemos definido como región axial, $\theta \in [0,30]^\circ$, engloba al primer pico centrado a 2.68 Å, perteneciente a las dos moléculas de agua axiales, y a parte del tercer máximo a 6.4 Å, moléculas de agua de una segunda capa de hidratación (Figura 3.15). Por otra parte, el segundo pico encontrado en la RDF Cu-O a 4.2 Å es definido únicamente por moléculas de agua localizadas en la región intermedia, $\theta \in [30,60]^\circ$, y, casi exclusivamente, por moléculas de agua en un rango aún más estricto con $\theta \in [30,50]^\circ$, como puede

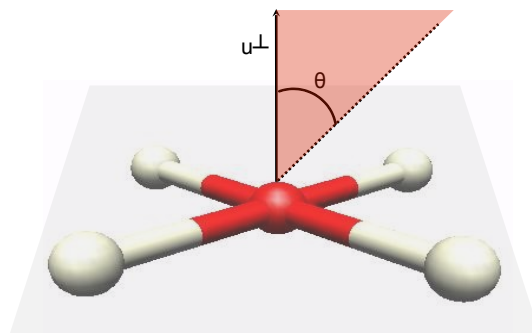


Figura 3.13: Definición del ángulo azimutal, θ , respecto al eje perpendicular, u^\perp , al plano molecular de geometría plano-cuadrado.

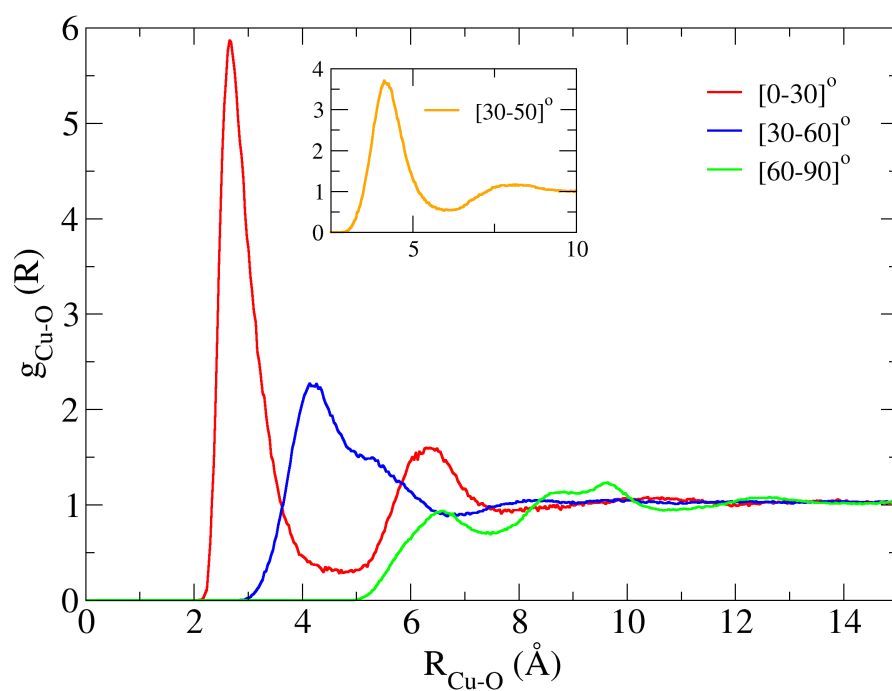


Figura 3.14: Descomposición de la RDF Cu-O de CuPc en agua en tres regiones angulares: región axial $\theta \in [0,30]^\circ$, región intermedia $\theta \in [30,60]^\circ$ y región ecuatorial $\theta \in [60,90]^\circ$. La ventana muestra la función de distribución angular para la región $[30,50]^\circ$.

observarse en la ventana de la Figura 3.14 y en la estructura perteneciente a esta región de la Figura 3.15.

Por último, los picos encontrados entre 8.4-9.6 Å y parte del máximo a 6.4 Å en la RDF Cu-O pertenecen a moléculas de agua en la región ecuatorial, $\theta \in [60,90]^\circ$, que se encuentran interactuando con otros átomos del macrociclo. La Figura 3.15 muestra una estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua, donde se han identificado las moléculas de agua pertenecientes a cada una de las regiones definidas.

La resolución de la estructura adoptada por el disolvente en el caso de los complejos H_2Pc y $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$ será analizada sobre la base de las diferencias observadas con respecto al estudio realizado para el CuPc en disolución, para lo cual será necesario comparar las RDFs globales de los tres sistemas (Figura 3.16). En ella se puede observar la función de distribución para los pares X-O (X=centro del macrociclo, O=oxígeno del agua) obtenido para los tres sistemas estudiados. En el caso de los complejos de cobre, las RDFs corresponden a la función g_{Cu-O} debido a la posición que ocupa el átomo de Cu en el macrociclo.

Los tres sistemas muestran distribuciones con topologías no comunes. La distribución para el sistema H_2Pc presenta diferencias por debajo de 6.0 Å, mientras para distancias mayores la distribución es similar a la del complejo CuPc. En el caso del $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$, la situación es la opuesta, la distribución es muy similar a la de CuPc hasta 5.0 Å, mientras que difiere claramente a distancias mayores. En ambos casos, tanto la ftalocianina libre como el derivado tetrasulfonado presentan diferentes entornos de hidratación a la ftalocianina de cobre, justamente en distintos dominios espaciales, esto es, en el entorno del centro del macrociclo o en las regiones exteriores a éste. Por tanto, el análisis será enfocado en aquellas regiones que muestran un comportamiento distinto al analizado para el CuPc.

En el caso del H_2Pc , se observa como la sustitución del átomo de Cu por dos átomos de H en el centro del macrociclo disminuye la población de moléculas de agua en la región axial bajando el número de integración del primer pico y mostrando una alta labilidad. Este hecho provoca que las aguas del segundo pico que se encuentran interaccionando directamente con dichas aguas axiales también distorsionen su estructura y aumenten su labilidad. La Tabla 3.11 recoge las distancias, $r(\text{Å})$, y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$, para los máximos encontrados en el sistema H_2Pc .

Tabla 3.11: Distancias de los máximos, $r(\text{Å})$, y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$ entre paréntesis, de los picos obtenidos de la RDF X-O para H_2Pc .

RDF X-O				
2.84 (1)	4.36 (8)	6.52 (23)	8.42 (16)	9.57 (19)

En el caso del $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$, la densidad del disolvente en la región entre 5.0-10.5 Å es más baja que la encontrada para el sistema CuPc. Esta región coincide con la localización de los grupos sulfonatos, los cuales presentan una distancia Cu-S de 6.2 Å y 8.2 Å para los sulfonatos no equivalentes y equivalentes, respectivamente. Este hecho nos permite entender porqué la densidad del disolvente disminuye en esta región. Además de este aspecto, si observamos la Figura 3.16

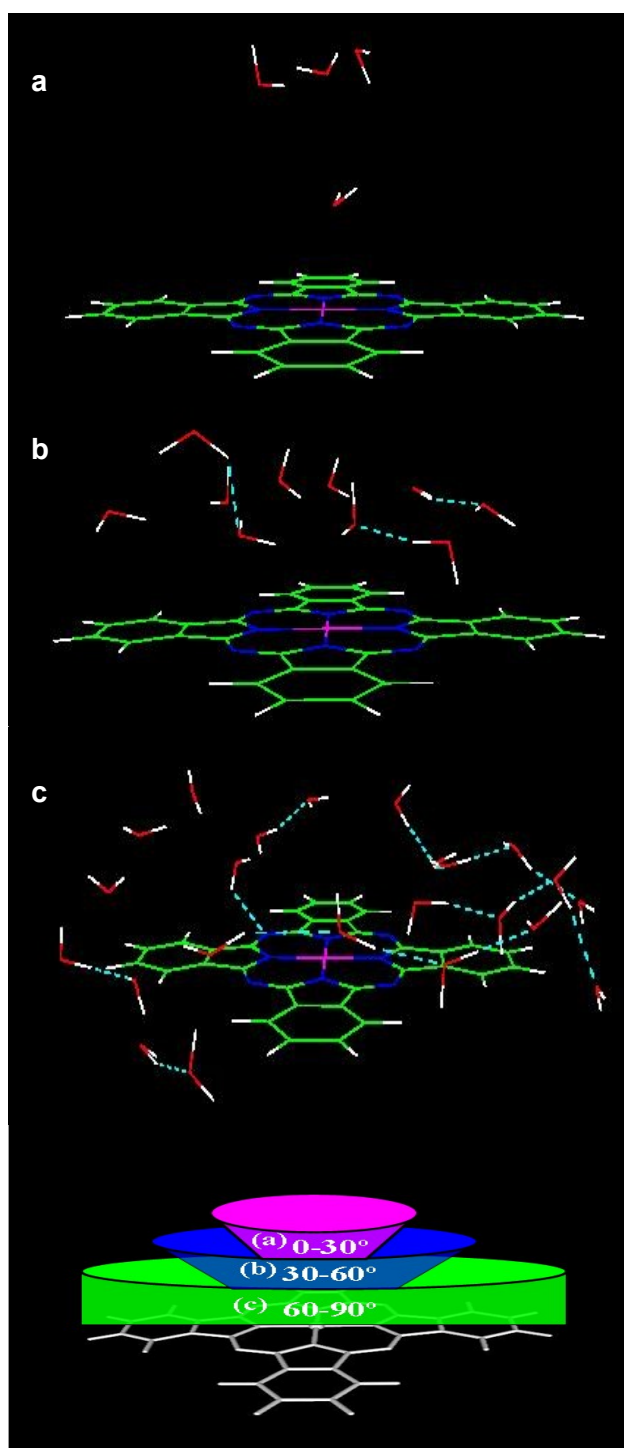


Figura 3.15: Estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua. (a) Región axial: $\theta \in [0,30]^\circ$, (b) Región intermedia: $\theta \in [30,60]^\circ$ y (c) Región ecuatorial: $\theta \in [60,90]^\circ$.

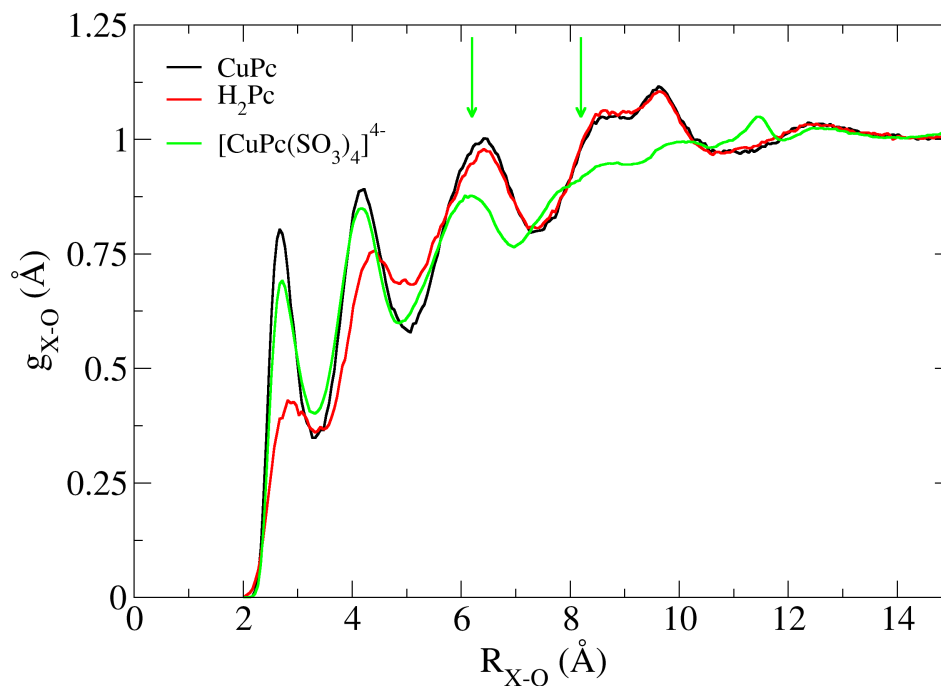


Figura 3.16: Función de distribución radial X-O (X=centro del macrociclo) para CuPc (línea negra), H₂Pc (línea roja) y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (línea verde) en agua. Las flechas indican la distancia media Cu-S en el complejo tetrasulfonado.

encontramos un nuevo pico a 11.5 Å, el cual integra a 29 moléculas de agua (Tabla 3.12). Teniendo en cuenta la presencia de cuatro grupos sulfonatos, cabe pensar que cada sulfonato presenta de 7-8 moléculas de agua en su capa de hidratación. Esto queda demostrado por las RDFs de los átomos de O e H de las moléculas de agua entorno al átomo de S de los grupos sulfonatos, cuyo primer pico integra a 8 átomos de oxígeno y 7 átomos de hidrógeno, respectivamente (Figura 3.17).

Tabla 3.12: Distancias de los máximos, $r(\text{Å})$, y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$ entre paréntesis, de los picos obtenidos de la RDF Cu-O [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

RDF Cu-O					
2.71 (2)	4.32 (6)	6.32 (21)	8.42 (19)	9.62 (4)	11.42 (29)

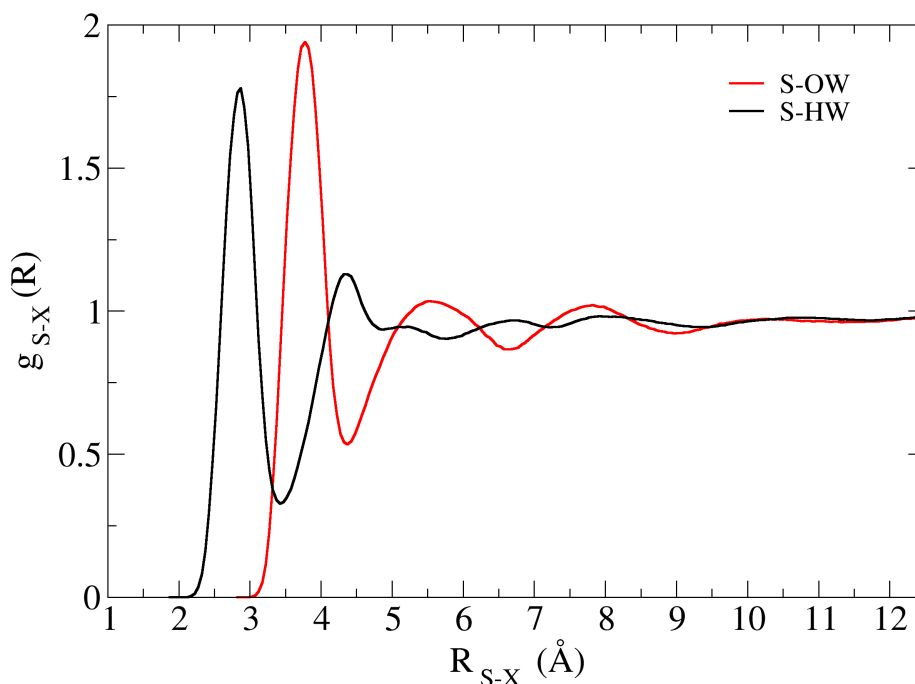


Figura 3.17: Funciones de distribución radial S-OW y S-HW para el sistema $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

3.5.2. Función de distribución espacial

La función de distribución espacial (Spatial Distribution Function, SDF), $g_\alpha(\vec{r})$, muestra las regiones con mayor probabilidad de encontrar un tipo de átomo (α) en un punto del espacio definido por el vector \vec{r} .³³

$$g_\alpha(\vec{r}) = \frac{\rho_\alpha(\vec{r})}{\rho_\alpha} \quad (3.15)$$

Siendo ρ_α la densidad de átomos α en una distribución homogénea y $\rho_\alpha(\vec{r})$ la densidad de átomo α en la posición definida por el vector $\vec{r} = (x, y, z)$ del sistema de coordenadas fijo. Las SDFs proporcionan así información sobre la distribución espacial de los átomos en una simulación.

Svishshev y Kusalik fueron los primeros en aplicar la SDFs a la visualización local de la estructura molecular en sus estudios de agua líquida pura.³⁴

Puesto que la función de distribución espacial es un campo escalar de tres dimensiones, la visualización de la misma sería sencilla de poder utilizar cuatro dimensiones. Existen dos formas de utilizar la SDF para poder observar los

aspectos más significativos de la distribución en relación con la estructura de hidratación cuando se reduce la dimensionalidad del problema:³³

- Isosuperficies: la ecuación $g_{\alpha}(\vec{r}) = c$ define una superficie de isodensidad, la cual muestra las regiones del espacio con una determinada probabilidad de encontrar al átomo α .
- Sección transversal: se fija una coordenada cartesiana, x , y o z , y se estudia como la función $g_{\alpha}(\vec{r})$ varía en la superficie de 2D definida por las otras dos coordenadas cartesianas. De modo que la tercera dimensión libre puede ser usada para indicar los valores de la función.

Esta propiedad ayuda a entender el fenómeno de la hidratación, identificando la presencia de moléculas de agua en una región próxima a un átomo y es especialmente útil en entornos no esféricos, como es el caso que nos ocupa, permitiendo un análisis global y complementario de la distribución de disolvente. Una definición de isosuperficie, $g_{\alpha}(\vec{r}) = 3.5$, siendo $\alpha = \text{O, H}$ permite estudiar las superficies de O e H que rodean al complejo CuPc, H₂Pc o [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

La Figura 3.18 muestra la distribución de los átomos de O e H obtenido del análisis de las moléculas de agua entorno al complejo extraídas de la simulación de CuPc.

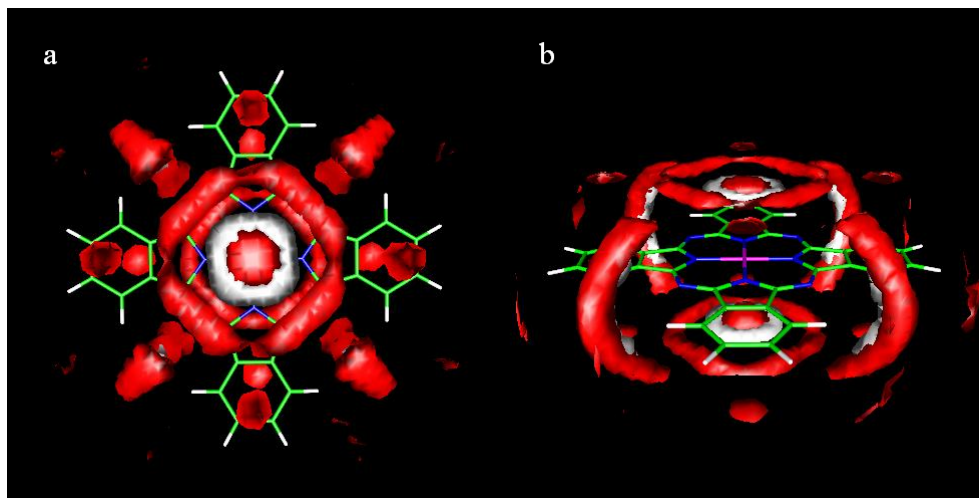


Figura 3.18: SDF de los átomos de oxígeno (superficie de color rojo) e hidrógeno (superficie de color blanco) del complejo CuPc, perspectiva axial (a) y perspectiva ecuatorial (b).

Es posible observar como las superficies de oxígeno e hidrógeno más cercanas al átomo de cobre definen planos paralelos al plano molecular definido por el macrociclo, de forma que las moléculas de agua axiales se orientan, preferentemente, paralelas al plano. Más allá de la superficie definida por las dos moléculas de agua axiales, se define a una misma altura de éstas y alrededor de las mismas una superficie de oxígeno en forma de anillo quedando los átomos de hidrógeno de las

moléculas de agua axiales localizados entre ambas superficies de oxígeno. Esta distribución refleja la existencia de una estructura por interacciones de puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua pertenecientes a esta región del espacio. Otras regiones que presentan, también, una alta densidad de moléculas de disolvente son las que se encuentran entre dos unidades de isoindol del macrociclo, en las que puede observarse superficies en forma de lóbulo conectando moléculas de agua situadas a ambos lados del plano molecular. En concreto, es posible apreciar la presencia de una superficie de oxígeno e hidrógeno en forma de lóbulo ocupando, prácticamente, el mismo espacio. Este hecho, nos hace suponer la existencia de una cadena de moléculas de agua interaccionando por puentes de hidrógeno distribuida en la región del espacio definida por dichos lóbulos. La última región en la cual podemos encontrar una alta densidad de moléculas de agua es la que corresponde a ambos lados de los anillos de isoindol del macrociclo. En este caso, aunque la superficie de oxígeno está bien definida, no es posible observar ninguna superficie de hidrógeno, lo cual indica que es una región donde las moléculas de agua pueden reorientarse más fácilmente.

Una vez visualizada la estructura del agua en el entorno del complejo CuPc, será más fácil encontrar las diferencias con las estructuras entorno a los otros dos complejos estudiados, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, si, al igual que ya hicimos al estudiar las RDFs, comparamos las SDFs obtenidas para cada uno de los complejos con la de la ftalocianina de cobre.

La Figura 3.19 muestra la SDF diferencia para H₂Pc, de forma que sólo las regiones en las cuales la densidad para el sistema CuPc es más alta son visualizadas. Como es posible observar, sólo las moléculas de aguas axiales y las moléculas de agua que interaccionan con ellas son las que presentan una mayor densidad para el sistema CuPc frente a H₂Pc. Este hecho, nos permite confirmar que el efecto que produce la inclusión de un catión metálico, como es en este caso el ion Cu(II), es el aumento de población de moléculas de agua en esta región del espacio, dando lugar a la aparición de moléculas de agua axiales en coordinación a éste y en consecuencia moléculas de agua interaccionando con ella en un mismo plano.

En el caso del derivado tetrasulfonado, sólo es posible apreciar la capa de hidratación entorno a los grupos sulfonatos, SO₃⁻, en la SDF diferencia para [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (Figura 3.20), al ser ésta la región con una densidad de moléculas de agua más alta en comparación con esa misma región en la ftalocianina de cobre.

Si nos fijamos en la superficie definida por la capa de agua de los cuatro grupos sulfonatos, encontramos dos distribuciones diferentes: una para los tres grupos sulfonatos equivalentes y otra mejor definida para el grupo sulfonato no equivalente. La explicación a este hecho la encontramos si tenemos en cuenta la diferente capacidad de rotar entre los grupos sulfonatos equivalentes y no equivalentes. Los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al átomo de carbono 4 de las unidades de isoindol del macrociclo) al presentar una barrera de rotación más pequeña pueden rotar más libremente durante la simulación dando lugar a una distribución de las moléculas de agua de su capa de hidratación más esférica en comparación con el grupo sulfonato no equivalente (unido al átomo de carbono 3) que presenta una barrera de rotación más alta, menor capacidad de rotar y, por tanto, una distribución más rígida de las moléculas de agua de su capa de

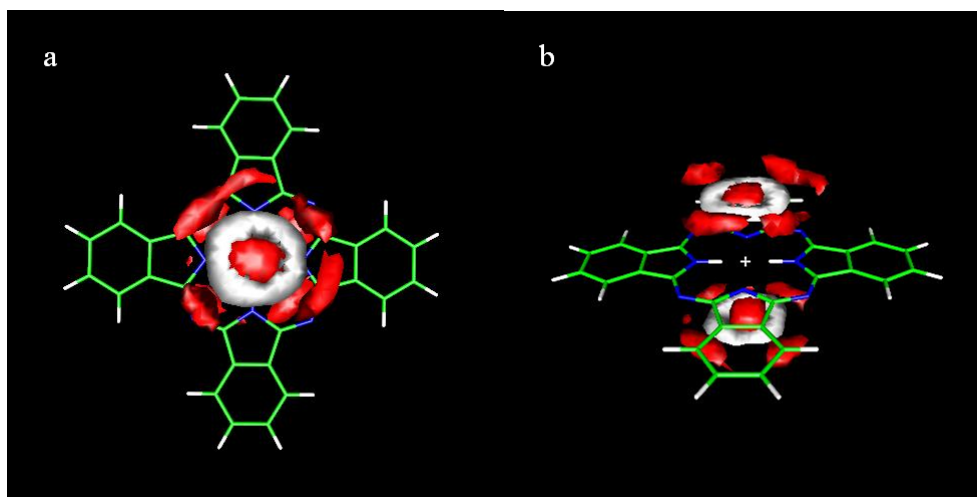


Figura 3.19: SDF de los átomos de oxígeno (superficie de color rojo) e hidrógeno (superficie de color blanco) obtenida de restar las SDFs de CuPc y H₂Pc ($SDF_{CuPc} - SDF_{H_2Pc}$), perspectiva axial(a) y perspectiva ecuatorial (b).

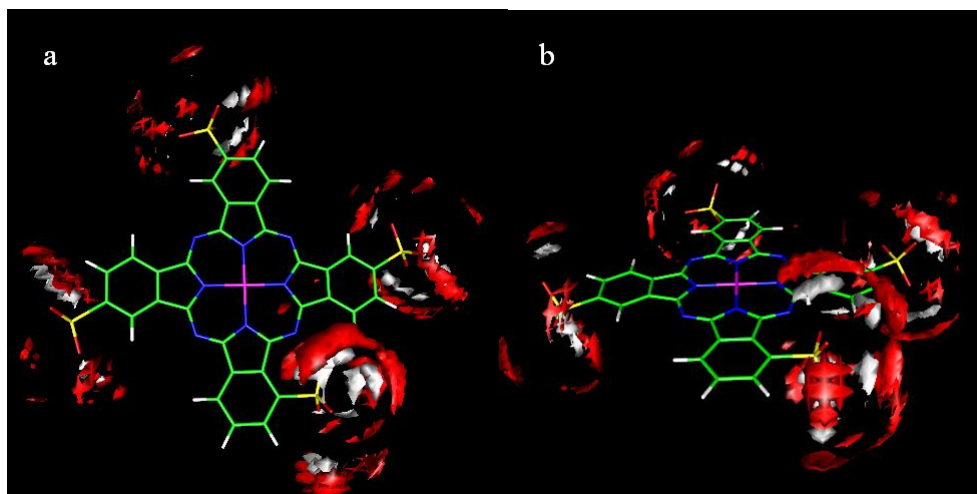


Figura 3.20: SDF de los átomos de oxígeno (superficie de color rojo) e hidrógeno (superficie de color blanco) obtenida de restar las SDFs de $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$ ($SDF_{[CuPc(SO_3)_4]^{4-}} - SDF_{CuPc}$), perspectiva axial(a) y perspectiva ecuatorial (b).

hidratación.

La Figura 3.21 muestra la distribución de ángulos adoptada para cada tipo de sulfonato tomando como referencia el ángulo dihedro O-S-C-C. Así, se encuentran tres configuraciones igualmente pobladas para los grupos sulfonatos equivalentes, las cuales presentan tiempos de residencia en el orden de 100-200 ps, mientras que el grupo sulfonato no equivalente presenta una alta dificultad para rotar manteniendo una de sus configuraciones a lo largo de la simulación con pequeñas fluctuaciones de 10° , aproximadamente.

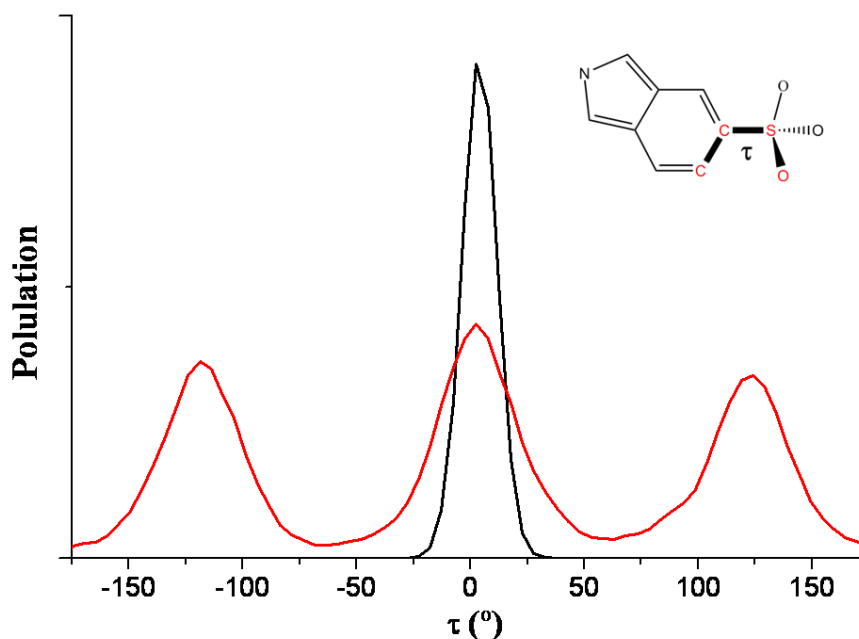


Figura 3.21: Población del ángulo dihedro O-S-C-C de los grupos sulfonatos unidos al carbono 4 (línea roja) o unido al carbono 3 (línea negra) de las unidades de isoindol del macrociclo de ftalocianina.

3.5.3. Detección experimental de las moléculas de agua axiales

La función EXAFS, $\chi(k)$, se extiende a todos los caminos de retrodispersión que involucran átomos de la capa de coordinación que se encuentran a una distancia R_j del átomo que absorbe y viene dada por la siguiente expresión.

$$\chi(k) = \sum_j \frac{N_j S_0^2}{k R_j^2} |f_j^{eff}(k)| \sin(2k\bar{R}_j + \varphi_j(k)) e^{-2R_j/\lambda(k)} e^{-2\sigma_j^2 k^2} \quad (3.16)$$

La interpretación de la función EXAFS puede ser entendida como la contribución de una señal oscilatoria multiplicada por un factor de amplitud de cada

capa de coordinación entorno al átomo que absorbe. A partir de una simulación, es posible calcular la envolvente de la señal oscilatoria, $(N_j/k\bar{R}_j^2)e^{-2\sigma_j^2k^2}$, pues es posible estimar los parámetros N , \bar{R}_j y σ_j^2 para cada capa de coordinación. La envolvente de la señal oscilatoria es la parte de la función EXAFS que mayor información puede aportarnos si lo que queremos conocer son las diferencias entre las distintas capas de coordinación entorno a un átomo, sobre todo, si los números atómicos de los átomos involucrados en la retrodispersión son próximos entre si, como ocurre en nuestro caso con los átomos de N y C de primera y segunda capa de coordinación entorno al ion cobre y el átomo de O del agua.

El hecho de utilizar un modelo rígido para los complejos de ftalocianinas, no nos permite estimar los valores del factor de Debye-Waller, σ_j^2 , de las contribuciones de los átomos de N y C, pues no están sometidos a ninguna fuente de desorden estructural ni dinámico que pudiera dar lugar a las fluctuaciones de los átomos en sus posiciones relativas o de equilibrio. Sin embargo, las distancias y los factores de DW para los caminos de retrodispersión que involucran al Cu y a los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación de la sal 3,4',4'',4'''-tetrasodiotetrasulfonato de ftalocianina de cobre (II) ([CuPc(NaSO₃)₄]) que se aportan en la Tabla 3.13 fueron calculados a partir del espectro EXAFS obtenido experimentalmente.³⁵ Estos valores muestran cómo las fluctuaciones aumentan conforme nos alejamos del ion de cobre situado en el centro del complejo, al pasar de la primera a la segunda capa de coordinación.

Tabla 3.13: Distancias y factores DW para los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación de la sal 3,4',4'',4'''-tetrasodiotetrasulfonato de ftalocianina de cobre (II) [CuPc(NaSO₃)₄] obtenido del espectro EXAFS experimental.

Camino	\bar{R} (Å)	$\sigma^2(\text{Å}^2)$
Cu-N1	1.95	0.0008
Cu-C1	2.97	0.002
Cu-N2	3.37	0.004
Cu-C2	4.10	0.007

La técnica EXAFS no ha detectado la presencia de agua axial en el entorno de coordinación de la sal [CuPc(NaSO₃)₄] en disolución. Sin embargo, teóricamente, es posible abordar el cálculo del factor de DW que involucra al agua axial a partir de los datos almacenados en la etapa de producción de la simulación de [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en disolución. Teniendo en cuenta que el factor de DW (σ^2) se ha definido como la fluctuación media de la distancia interatómica al cuadrado, su cálculo se realiza a través de la expresión:³⁶

$$\sigma_j^2 = \frac{1}{n_i} \sum_{i=1}^{n_i} (R_{i,j} - \bar{R}_j)^2 \quad (3.17)$$

En esta fórmula, n_i representa el número de caminos encontrados a lo largo de los snapshots seleccionados y \bar{R}_j la longitud media del camino j en el conjunto de la simulación.

El factor DW obtenido para el camino Cu-O correspondiente al agua axial a partir de esta definición es 0.066 \AA^2 , el cual comparado con los obtenidos del espectro EXAFS para los caminos simples entre Cu y los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación de la ftalocianina es entre 10 y 90 veces mayor lo que indica las grandes fluctuaciones a las que está sometida la molécula de agua axial frente a la de los enlaces Cu-N y Cu-C de la primera y segunda capa de coordinación del complejo CuPc. Usando ambos resultados, experimentales y teóricos, es posible calcular la envolvente de la función EXAFS. Como se observa en la Figura 3.22 la contribución del camino Cu-O de las aguas axiales a la función EXAFS es mínima. Por tanto, la detección de las moléculas de agua axiales entorno al ion cobre no es un objetivo realista de conseguir, sobre todo, si se tiene en cuenta otras contribuciones de retrodispersión múltiple. Por otra parte, los resultados teóricos obtenidos corroboran los resultados experimentales, puesto que la inclusión de las contribuciones axiales de las moléculas de disolvente no modificarían los parámetros obtenidos a partir de la señal experimental.

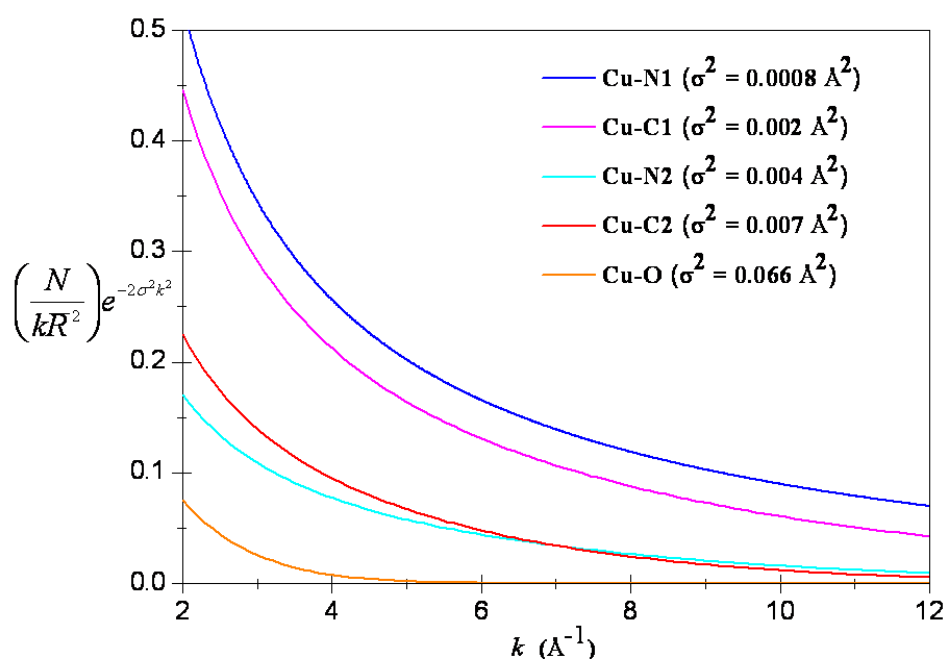


Figura 3.22: Parte exponencial de la función EXAFS que corresponde al efecto del factor DW de los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación y de la molécula de agua axial del CuPc y $\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4^{4-}$ en disolución.

3.6. Conclusiones

Hemos adaptado el modelo de Ion-Hidratado, desarrollando un potencial intermolecular de interacción entre el agua y un conjunto de derivados de ftalocianinas basado en la información mecano-cuántica obtenida del muestreo de su superficie de energía potencial. La forma funcional propuesta nos ha permitido describir un potencial intermolecular donde la energía más estable de interacción agua-ftalocianina es tan pequeña como -6 kcal/mol. Esto ha sido posible debido a la pequeña desviación estándar obtenida en el proceso de ajuste, menor a 0.7 kcal/mol para el caso del CuPc. El estudio de estos macrociclos nos ha permitido encontrar mecanismos de transferibilidad del potencial intermolecular obtenido para CuPc a otros derivados de ftalocianinas como H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻. Este hecho abre la posibilidad de la generalización del potencial con el objetivo de estudiar otra serie de Pcs, donde se introduzca nuevos metales en el centro del macrociclo o grupos funcionales periféricos. Por otra parte, el método propuesto podría ser aplicado a otras familias de macrociclos, relacionadas con las Pcs, como las porfirinas.

La estimación de las entalpías de hidratación obtenidas tanto para las ftalocianinas insolubles, CuPc y H₂Pc, y soluble, [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, son coherentes con los hechos experimentales. Sin embargo, el análisis de la estructura del disolvente entorno a los tres solutos no evidencia grandes cambios que den lugar al paso de carácter hidrofóbico a hidrofílico en los derivados estudiados. La transición de H₂Pc a CuPc disminuye la densidad de moléculas de agua en la región axial del macrociclo, mientras que el resto del disolvente aparece inalterado, y cuando se introducen grupos sulfonatos en la ftalocianina de cobre los cambios sólo ocurren en la estructura de agua localizada en la periferia del macrociclo, manteniendo la estructura de la región axial. Estos hechos nos llevan a afirmar que los cambios en la interacción soluto-disolvente, inducidos únicamente por los cambios químicos introducidos, son de carácter local, por lo cual la actividad fotosensible de estos complejos no deberían afectarse por la introducción de grupos hidrofílicos en la periferia del macrociclo.

Finalmente, el análisis estructural desarrollado en base a la función de distribución angular y espacial nos confirma que ambas herramientas son de gran utilidad en el análisis de entornos de hidratación no esféricos y que las mismas nos pueden servir de gran ayuda en el planteamiento de un modelo de estudio por capas y regiones que nos permita profundizar un poco más en los cambios estructurales y dinámicos que se da en las moléculas de agua del disolvente localizadas en zonas hidrofóbicas e hidrofílicas de los derivados de ftalocianina estudiados.

3.7. Bibliografía

1. Perera, L.; Berkowitz, M. L. *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 1954.
2. Cieplak, P.; Lybrand, T.; Kollman, P. J. *Chem. Phys.* **1987**, 86, 6393.
3. Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 4500.

4. Pappalardo, R. R.; Martínez, J. M.; Sánchez Marcos, E. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11748.
5. Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 1445.
6. Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3175.
7. Martínez, J. M.; Merklings, P. J.; Pappalardo, R. R.; Refson, K.; Sánchez Marcos, E. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *111*, 101.
8. Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A.; Merklings, P. J.; Sánchez Marcos, E. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034509.
9. Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A.; Merklings, P. J.; Sánchez Marcos, E. *Phys. Rev. B* **2005**, *71*, 134208.
10. Frisch, M. J. et al. *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
11. Poater, J.; Solà, M.; Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6072.
12. Beret, E. C.; Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E.; Doltsinis, N.; Marx, D. *J. Chem. Theor. Comp.* **2008**, *4*, 2108.
13. Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, J. *Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6269.
14. Alvarez-Idaboy, J. R.; Galano, A. *Theor. Chem. Acc.* **2010**, *126*, 75.
15. Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
16. Simon, S.; Duran, M.; Dannenberg, J. J. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 11024.
17. Kim, K. S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145.
18. Besler, B. H.; Merz Jr., K. M.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 431.
19. Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1984**, *5*, 129.
20. MacKerell, A. D. et al. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 3586.
21. Smith, W.; Forester, T. *Molec. Graphics* **1996**, *14*, 136.
22. Martínez, J. M.; Martínez, L. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*(7), 819.
23. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford: Clarendon Press., 1989.
24. Refson, K. *Comput. Phys. Commun.* **2000**, *126*, 310.
25. Poater, J.; Solà, M.; Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6072.

26. Chen, Y.; Hanack, M.; Araki, Y.; Ito, O. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 517.
27. Nyokong, T. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1707.
28. Hammond, R. B.; Roberts, K. J.; Docherty, R.; Edmondson, M.; Gairns, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **year**, 2, 1527.
29. Carrera, F.; Torrico, F.; Richens, D. T.; Muñoz-Páez, A.; Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. J. *Phys. Chem. B* **2007**, 111, 8223.
30. Martínez, J. M.; Torrico, F.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E. J. *Phys. Chem. B* **2004**, 108, 15851.
31. Torrico, F.; Pappalardo, R. R.; Sánchez Marcos, E.; Martínez, J. M. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, 115, 196.
32. Bowron, D. T.; Beret, E. C.; Martín-Zamora, E.; Soper, A. K.; Sánchez Marcos, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 962.
33. Bergman, D. L.; Laaksonen, L.; Laaksonen, A. J. *Mol. Grap. Mod.* **1997**, 15, 301.
34. Svishchev, I. M.; Kusalik, P. G. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99(4), 3049.
35. Carrera, F.; Sánchez Marcos, E.; Merkling, P. J.; Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6674.
36. Merkling, P. J.; Muñoz-Páez, A.; Sánchez Marcos, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10911.

Análisis dinámico por capas de las simulaciones de Dinámica Molecular Pcs-H₂O.

4.1. Efectos hidrofóbicos.

Las interacciones hidrofóbicas son cruciales en multitud de procesos biológicos.¹⁻⁷ El plegamiento de proteínas globulares, la formación de las membranas lipídicas, así como el enlace de fármacos a proteínas son algunos ejemplos en los que intervienen estos tipos de interacciones.

Los efectos hidrofóbicos son, generalmente, clasificados en *hidratación hidrofóbica* e *interacción hidrofóbica*. El término *hidratación hidrofóbica* está referido al proceso de disolución de solutos no polares en agua (propiedades termodinámicas, estructurales y dinámicas), mientras que el término *interacción hidrofóbica* se utiliza para definir la tendencia inducida por el disolvente a agregar los solutos no polares cuando son introducidos en agua con el fin de minimizar la superficie expuesta al disolvente.⁸

Ambos efectos están relacionados con la forma molecular en la cual los compuestos apolares son solvatados en agua y que se traduce macroscópicamente en una disminución de la energía libre de disolución.

Fran y Evans desarrollaron un modelo para entender estas observaciones. Ellos propusieron que las moléculas de agua que se encontraban alrededor de un soluto hidrofóbico se disponían formando estructuras rígidas como en el caso del hielo, las cuales denominaron *icebergs*.⁹ Según este modelo la entropía asociada a la transferencia de moléculas de agua de la capa de hidratación al *bulk* de la disolución constituye el origen del efecto hidrofóbico.

Aunque el modelo *icebergs* propuesto para moléculas de agua de hidratación hidrofóbica fue corroborado por medidas de propiedades termodinámicas, no fue posible proponer ninguna estructura molecular para la misma. En las últimas

décadas, muchas investigaciones han intentado confirmar este modelo usando técnicas de determinación de estructuras, como la difracción de neutrones, la relajación dieléctrica y la resonancia magnética nuclear.

Los experimentos de difracción de neutrones permiten obtener información estructural de una disolución mediante la función de distribución radial agua-agua. Han sido realizados estudios desarrollando esta técnica con disoluciones acuosas conteniendo solutos hidrofóbicos. En ellos, las RDFs del agua no muestran cambios significativos con respecto a la de agua pura, con lo cual se concluye que la estructura de agua alrededor de solutos hidrofóbicos es igual que la de *bulk*.^{10,11} Sin embargo, estudios de resonancia magnética nuclear y relajación dieléctrica presentan conclusiones distintas.¹²⁻¹⁵ Estas técnicas están basadas en la determinación de la dinámica reorientacional de las moléculas de agua como parámetro indicador de la rigidez de las estructuras de puente de hidrógeno. Ambos métodos muestran que la movilidad media de las moléculas de agua en disoluciones conteniendo solutos hidrofóbicos disminuye. Por otra parte, como estos métodos miden la respuesta de todas las moléculas de agua de la disolución, no permiten distinguir entre moléculas de agua de *bulk* y de las capas de hidratación del soluto apolar.

Recientemente, el uso de técnicas de polarización como la espectroscopía infrarroja de doble pulso ha permitido estudiar la dinámica reorientacional de las moléculas de agua de las capas de hidratación de solutos apolares.^{16,17} En este estudio, se indica que los tiempos de reorientación de las moléculas de agua entorno al soluto son un orden de magnitud mayor que los tiempos para agua pura.

En relación al mecanismo físico que encierra la inmovilización de las moléculas de agua de la capa de hidratación de solutos apolares, muchas investigaciones presuponen que las moléculas de agua en la capa interactúan por fuertes puentes de hidrógeno como los encontrados en las estructuras de agua en el hielo.¹⁸ A este respecto, resultados experimentales indican que la frecuencia de tensión intramolecular OD de las moléculas de agua de la capa de hidratación de solutos apolares no se desplaza hacia el rojo cuando aumenta la concentración de soluto en la disolución, con lo cual la fuerza de los enlaces de hidrógeno en estas estructuras son similares a los de agua pura.¹⁶

En los últimos años, se han realizado numerosos estudios acerca del mecanismo de reorientación a partir de simulaciones de Dinámica Molecular o Monte Carlo de agua. Jorgensen demostró que las moléculas de agua entorno a un soluto hidrofóbico forman puentes de hidrógeno con misma energía y geometría (distancia y ángulos de enlace) que las moléculas de agua del *bulk*, pero con un número de coordinación menor a cuatro moléculas de agua vecinas.¹⁹ Posteriormente, Sciortino concluyó que las moléculas de agua pura presentan una alta movilidad reorientacional debido a la presencia de defectos en la coordinación tetraédrica que presenta una molécula de agua interactuando por puentes de hidrógeno con cuatro moléculas de agua vecinas. Los defectos observados en este estudio están asociados a la posibilidad de que las moléculas de agua puedan pentacoordinarse, lo cual bajaría la barrera rotacional permitiendo una rotación más libre. Este mismo estudio aplicado a las moléculas de agua perteneciente a capas de hidratación de solutos hidrofóbicos indica que la lenta dinámica reorientacional de dichas moléculas es consecuencia de efectos estéricos, los cuales impiden la

formación de estructuras pentacoordinadas.²⁰

Estos hechos evidencian que la inmovilización de las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica es debido a efectos estéricos, los cuales previenen que dichas moléculas de agua puedan pentacoordinarse y, por tanto, evitan que la molécula reoriente.

Estas observaciones explican la disminución de entropía de solutos hidrofóbicos en agua obtenida por Frank y Evans, así como la definición del modelo *iceberg* aplicado a las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica en base a la dinámica reorientacional de las mismas. La estructura *iceberg*, sin embargo, no presenta el orden de las moléculas de agua en hielo, acercándose más a la estructura desordenada de puentes de hidrógeno de las moléculas de *bulk*. Por tanto, el modelo *iceberg* presenta las características dinámicas del agua en hielo y las características estructurales del agua líquida, lo cual explicaría porqué los *iceberg* hidrofóbicos no pueden ser observados por técnicas estructurales.

El interés por conocer el comportamiento del agua en el entorno de un soluto apolar ha llevado a profundizar en su estudio.²¹ De ahí, que muchos trabajos conteniendo simulaciones de Dinámica Molecular o Monte Carlo estén centrados en determinar la influencia del tamaño y forma de los solutos apolares en la estructura *iceberg* encontrada en trabajos previos. En estas investigaciones se tratan los dos casos límites en cuanto a la forma del soluto: solutos esféricos pequeños, con tamaño similar a la molécula de agua,²²⁻²⁵ y solutos planos con una gran superficie.^{26,27} En el primer caso, se llega a la conclusión que solutos apolares con forma esférica pueden mantener casi inalterada la estructura de puentes de hidrógeno del *bulk* aunque presentan una dinámica lenta dando lugar a una penalización entrópica, mientras que en el caso de solutos apolares con geometría plana la estructura de puentes de hidrógeno se altera, pues la cadena de enlaces se ve interrumpida, por razones geométricas, quedando uno de los puntos de enlace de la molécula de agua dirigido hacia el soluto dando lugar a la no formación de uno de los cuatro posibles enlaces de hidrógeno que establece la molécula de agua con sus vecinas en agua *bulk*.

Ante estos hechos, se propone la existencia de una hipotética fase de transición en el entorno de grandes superficies hidrofóbicas, la cual ya fue sugerida por primera vez por Stillinger.²⁸ Esta hipótesis que debería manifestarse en una disminución de la densidad de moléculas de agua no ha podido ser demostrada experimentalmente.

En cuanto al tamaño, una propiedad relacionada directamente con éste es su curvatura. A este respecto, Wallqvist y Berne estudiaron cómo variaban las propiedades termodinámicas de una partícula esférica que fue gradualmente achatada hasta conseguir un oblato en forma de elipsoide del mismo volumen, llegando a la conclusión que las partículas con mayor curvatura son más solubles.²⁹

Todos estos estudios están centrados en la descripción estructural y dinámica de la hidratación hidrofóbica entorno a solutos apolares e incluso en la comparación con los resultados encontrados para solutos polares que presentan hidratación hidrofílica.^{27,30} Pero, ¿qué ocurre en solutos anfipáticos? ¿cómo influyen los grupos hidrofílicos en la inmovilización de las aguas entorno a los grupos hidrofóbicos? Resultados experimentales apuntan que la presencia de grupos hidrofílicos no intervienen en la inmovilización de las aguas de los grupos

hidrofóbicos, presentando similares tiempos de reorientación cuando un mayor número de grupos hidrofílicos eran introducidos en la estructura del soluto.^{16,17}

La racionalización de los resultados experimentales a partir de modelos teóricos para entender el fenómeno de hidratación hidrofóbica e hidrofílica en un mismo soluto constituye un reto. Al hilo del trabajo desarrollado en el capítulo 3, los complejos de ftalocianina estudiados a partir de simulaciones de Dinámica Molecular presentan este tipo de características, permitiéndonos estudiar el fenómeno de hidratación hidrofóbica de forma aislada, como ocurre con la ftalocianina libre (H₂Pc), o combinada con el fenómeno de hidratación hidrofílica, como ocurre con la ftalocianina de cobre (CuPc) y su derivado ([CuPc(SO₃)₄]⁴⁻).

4.2. Definición de las capas de hidratación de los sistemas M_nPc-H₂O.

La necesidad de conseguir un modelo que permita estudiar las moléculas de agua pertenecientes a una región hidrofílica o hidrofóbica dentro de un mismo complejo, con el objetivo de esclarecer las diferencias estructurales y dinámicas entre moléculas de agua con caracteres tan diferentes, nos lleva en primer lugar a realizar un estudio estructural más profundo de las simulaciones CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso llevadas a cabo en el capítulo 3.

La función de distribución angular será la herramienta utilizada para realizar este estudio, ya que nos va a permitir estudiar la distribución de las moléculas de aguas en la región axial de cada uno de los átomos del complejo. En primer lugar nos centraremos en el sistema CuPc-H₂O, para luego establecer con respecto a éste las diferencias de los sistemas H₂Pc-H₂O y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻-H₂O.

Debido a la simetría del complejo CuPc se han estudiado las funciones de distribución angular en el rango axial, $\theta \in [0,30]^\circ$, de cada uno de los tipos atómicos definidos en el desarrollo del potencial del complejo con respecto al átomo de oxígeno de la molécula de agua. Las funciones obtenidas a partir del análisis de la trayectoria del sistema CuPc-H₂O, desarrollada en el capítulo 3, se pueden observar en la Figura 4.1.

Como se puede apreciar las moléculas de agua más próximas a cada uno de los tipos atómicos de la ftalocianina de cobre en medio acuoso presentan una distribución similar al pasar de un átomo a otro, siendo la distribución centrada en el átomo de Cu la excepción al presentar una distancia algo más corta para el máximo del primer pico. Esta similitud de distribuciones hace posible establecer el corte de la primera capa de hidratación con respecto a todos los átomos del complejo en 4.7 Å, puesto que esta distancia que representa el mínimo del primer pico Cu-O respeta, prácticamente, el mínimo del primer pico encontrado para los restantes átomos del complejo. Igualmente, es posible definir una segunda capa de hidratación equivalente a todos los átomos del complejo con una distancia de corte a 7.8 Å. Estas distancias se indican con dos líneas verticales punteadas situadas a 4.7 y 7.8 Å en la Figura 4.1.

La planaridad del complejo CuPc junto con las dimensiones del mismo definen por sí mismo una superficie circular cuyo diámetro, de encontrarse en el plano *xy* y con el átomo de Cu centrado en el origen de coordenadas de un sistema de

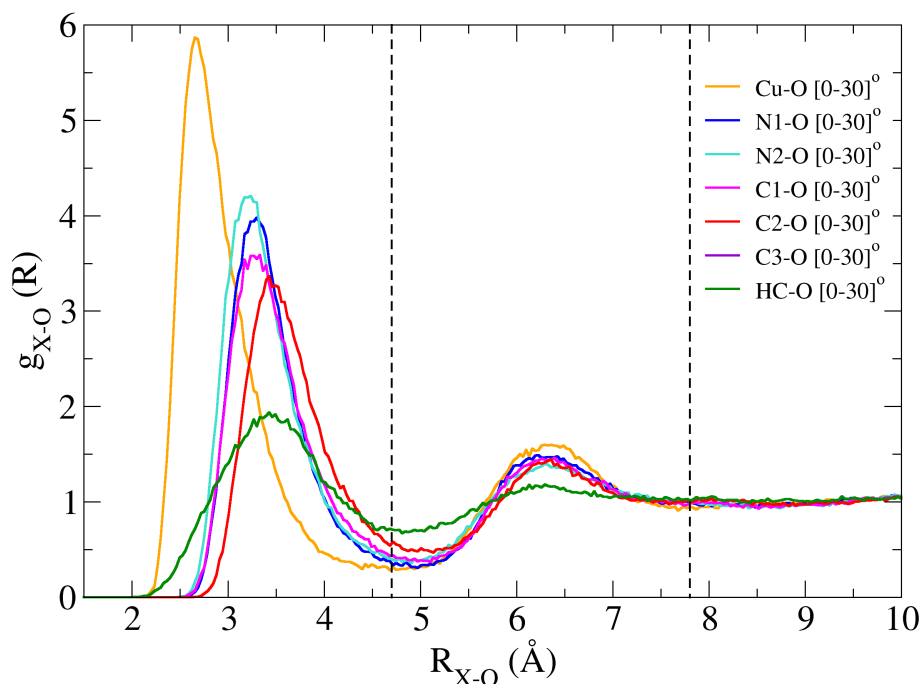


Figura 4.1: Función de distribución angular X-O ($X = \text{Cu}, \text{N1}, \text{N2}, \text{C1}, \text{C2}, \text{C3}$ o HC) en la región axial, $\theta \in [0,30]^\circ$, centrada en cada uno de los tipos atómicos definidos para el complejo CuPc. Las líneas punteadas indican la distancia de corte de las moléculas de agua de primera y segunda capa.

referencia cartesiano, sería dos veces el valor de corte de la superficie en el eje x o y (Figura 4.2).

La geometría definida así del complejo CuPc nos definirían las componentes x e y del modelo que buscamos para definir las capas de hidratación del complejo. Por otra parte, las distancias de corte establecidas para la primera y segunda capa de hidratación nos definirían la componente z del modelo. Teniendo en cuenta estas dimensiones, la primera y segunda capa definirían el volumen de un esferoide en forma de oblato ya que los ejes principales, x e y , son iguales y mayores que el eje de simetría, z , como se puede observar en la Figura 4.3.

Las componentes x e y definidas por el diámetro del complejo fueron incrementadas con el valor de la distancia de corte de primera y segunda capa para incluir las moléculas de agua de la región ecuatorial entorno a los átomos de hidrógeno de la periferia de la ftalocianina de cobre.

Por tanto, la selección de las moléculas de agua de primera y segunda capa se hace en base a la pertenencia de dichas moléculas dentro de la superficie de una

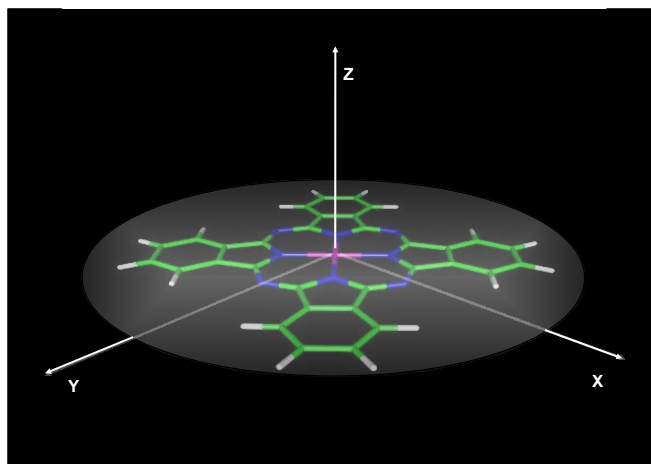


Figura 4.2: Superficie circular delimitada por la planaridad y dimensiones del complejo CuPc en el plano xy de un sistema de coordenadas cartesiano.

corona esferoidal (Ecuación 4.1), cuyos ejes principales a y b vienen dados por el diámetro del complejo más la distancia de corte de primera o segunda capa (11.2 o 14.3 Å) y el eje de simetría c por la distancia de corte de primera o segunda capa (4.7 o 7.8 Å). De este modo, la selección de las moléculas de agua de primera capa se realiza bajo una única condición que $S_{esferoide} \leq 1$ para ($a = b = 11.2$; $c = 4.7$), mientras que las moléculas de agua de segunda capa se seleccionan bajo dos condiciones: $S_{esferoide} > 1$ para ($a = b = 11.2$; $c = 4.7$) y $S_{esferoide} \leq 1$ para ($a = b = 14.3$; $c = 7.8$)

$$S_{esferoide} = \left(\frac{x}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 + \left(\frac{z}{c}\right)^2 = \begin{cases} \leq 1 & \text{si la molécula de agua está dentro} \\ > 1 & \text{si la molécula de agua está fuera} \end{cases} \quad (4.1)$$

En cuanto a los sistemas H₂Pc-H₂O y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻-H₂O, estableceremos el mismo modelo para estudiar las aguas de primera y segunda capa de hidratación. Sin embargo, esta extrapolación del modelo por sí misma no nos permite estudiar dentro de las moléculas de agua de primera capa las que pertenecen a un entorno hidrofóbico e hidrofílico al pasar de un complejo a otro. De ahí que sea necesario delimitar la región axial del centro del macrociclo y las regiones de los grupos sulfonatos con el objeto de establecer las principales diferencias entre las moléculas de agua en el entorno del ion Cu(II) y de los iones SO₃⁻ con las del resto de macrociclo Pc²⁻.

Para delimitar la región axial del macrociclo nos fijamos en la descomposición de la RDF Cu-O del CuPc en disolución de la Figura 3.14. El hecho de que el ion Cu(II) presente un primer pico bien aislado para la función de distribución angular en el cono [0,30]° para las moléculas de agua axiales, así como para el cono [30,50]° perteneciente a las moléculas de agua que rodean a las moléculas de agua axiales interactuando con ellas por puente de hidrógeno en el mismo

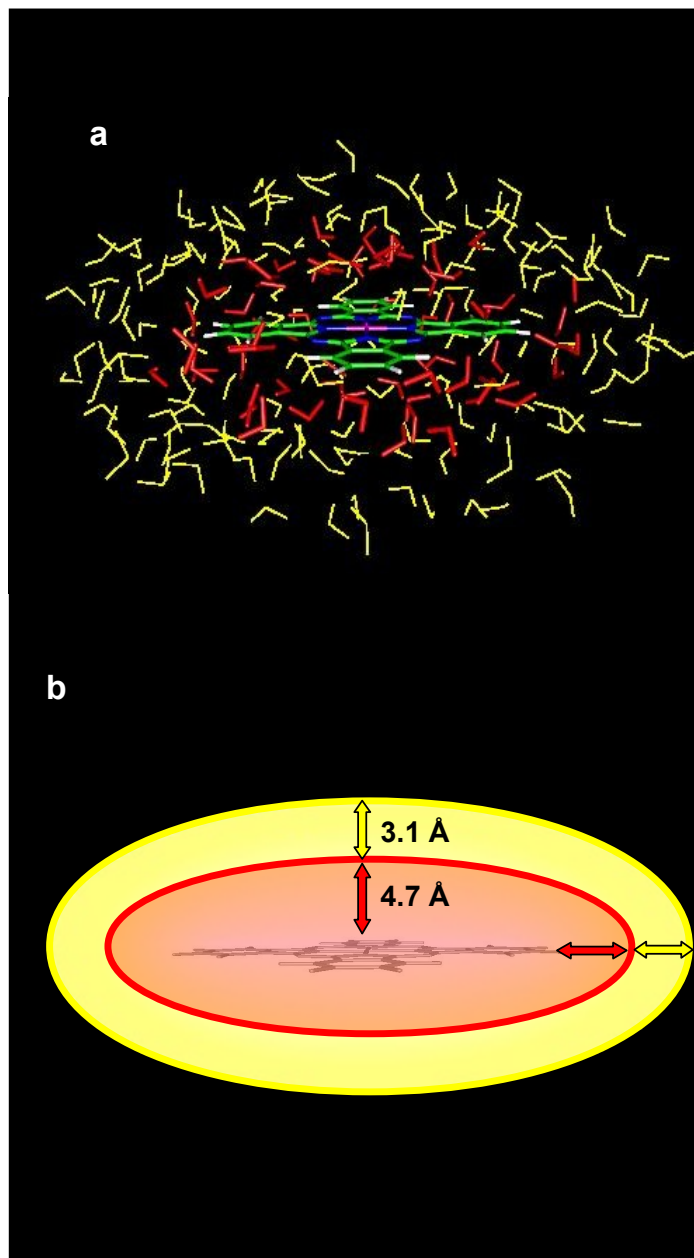


Figura 4.3: Estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua. (a) Moléculas de agua de la primera (color rojo) y de segunda (color amarillo) capa de hidratación, (b) Esquema del modelo esferoidal desarrollado que describe el volumen ocupado por las moléculas de agua de primera (elipsoide rojo) y de segunda (elipsoide amarillo) capa de hidratación.

plano paralelo al plano molecular (Figura 3.18), permite aislar esa región de la del resto del anillo.

De forma que, teniendo en cuenta que la distancia a la cual decaen el primer pico de los conos $[0,30]^\circ$ y $[30,50]^\circ$ es 4.8 y 5.7 Å, respectivamente, podemos calcular la distancia máxima en el plano a la que se pueden encontrar una molécula de agua axial con alguna de las moléculas de su entorno que se encuentra interactuando con ella. Dicho cálculo nos indica que la distancia máxima a la cual se pueden encontrar ambos tipos de moléculas de agua es 3.0 Å, aproximadamente. Con lo cual, de encontrarse el CuPc en el plano xy y con el átomo de Cu centrado en el origen de coordenadas de un sistema de referencia cartesiano, esta distancia se traduce en que los valores permitidos para las componentes x e y de dichas moléculas deben ser igual o menor que 3.0.

Por tanto, una vez seleccionadas las moléculas de agua de primera capa, aquéllas que presenten $x, y \leq 3.0$ pertenecerán a lo que denominaremos región axial, mientras que las moléculas de agua que quedan fuera de la misma definirán la región anular de primera capa (Figura 4.4).

En el caso de las regiones entorno a los grupos sulfonatos necesitamos conocer la función de distribución radial de los átomos de O e H de la molécula de agua entorno a los átomos de O de los grupos sulfonatos. En la Figura 4.5 observamos un primer pico bien definido tanto para O como para H que integra a 2.6 moléculas de agua, con lo cual cada átomo de O del grupo SO_3^- estaría solvatado por dos o tres moléculas de agua, hecho que concuerda con las 7-8 moléculas de agua encontradas para cada grupo sulfonato a partir del estudio de la función de distribución radial de los átomos de O y H de la molécula de agua entorno al átomo de S llevado a cabo en el capítulo 3.

La distancia de 0.95 Å entre los máximos del primer pico de ambas funciones nos indican la linealidad del enlace $\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$. Este hecho nos sugiere que las ocho moléculas de agua de la capa de hidratación de cada sulfonato se disponen de forma más abierta y radial entorno a los átomos de O de los grupos sulfonatos que la estructura en forma de *paraguas invertido* que nos podríamos esperar. De ahí, que la delimitación de la región de los grupos sulfonatos sea posible realizarla en base a la distancia radial de 3.3 Å como distancia de corte del átomo de O de las moléculas de agua de la capa de hidratación entorno a los átomos de O de los grupos sulfonatos.

La disección planteada de la estructura de hidratación de las simulaciones de Dinámica Molecular de los sistemas CuPc, H₂Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en medio acuoso nos permitirá determinar las principales diferencias de propiedades estructurales y dinámicas entre las moléculas de agua pertenecientes a regiones hidrofóbicas e hidrofílicas de los macrociclos. Para poder aplicar el modelo desarrollado y seleccionar las moléculas de agua de cada región, antes del cálculo de cualquiera de las propiedades que a lo largo del capítulo se describen, será necesario trasladar y reorientar la trayectoria, de forma que el centro del macrociclo coincida con el origen del sistema de coordenadas y el plano molecular con el plano xy .

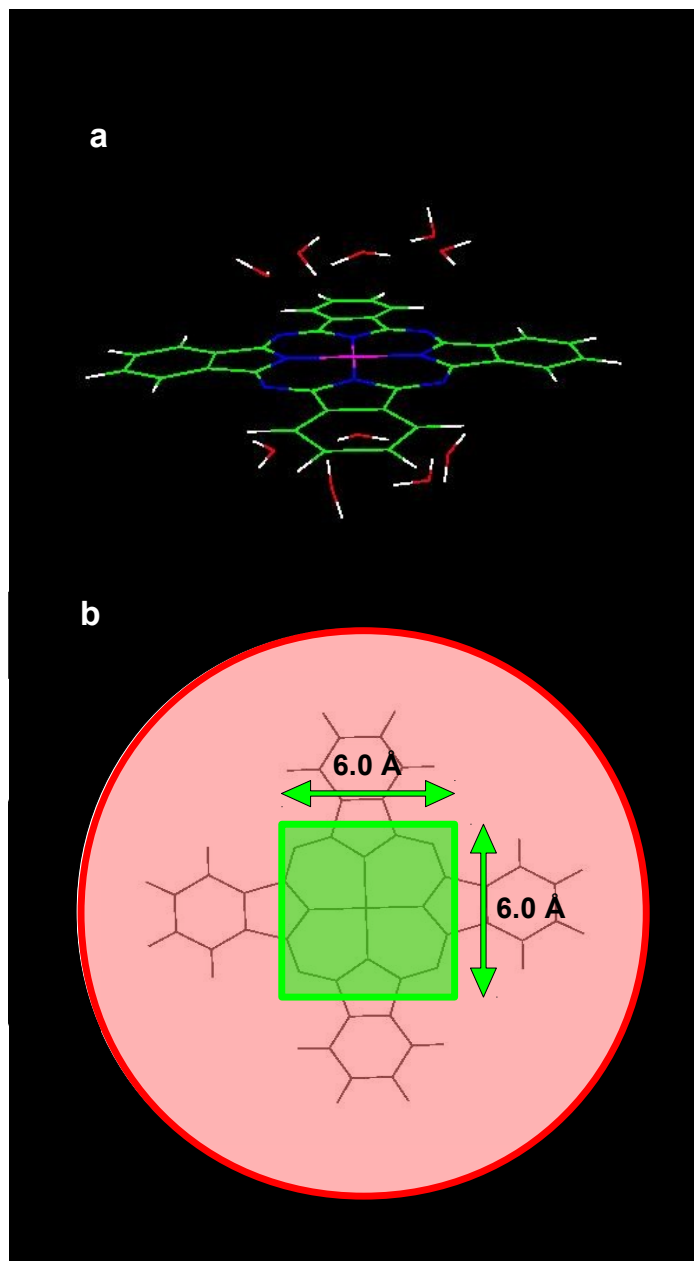


Figura 4.4: Estructura tomada al azar de la simulación de CuPc en agua. (a) Moléculas de agua de la primera capa de hidratación pertenecientes a la región axial, (b) Esquema del modelo desarrollado para las moléculas de agua de primera capa de hidratación que describe el volumen ocupado por las moléculas de agua de la región axial (cuadrado verde) y de la región anular (círculo rojo).

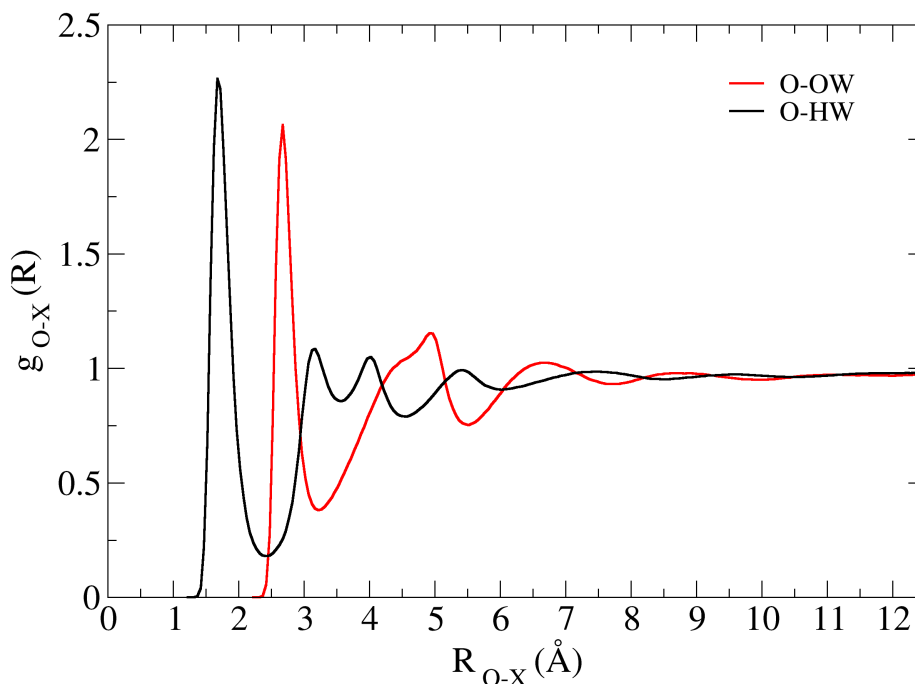


Figura 4.5: Funciones de distribución radial O-OW y O-HW para el sistema [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻-H₂O.

4.3. Distribución de la orientación de las moléculas de agua por capa de hidratación.

La orientación de las moléculas de agua por capas es una propiedad que puede variar al pasar de las capas de hidratación a agua *bulk*, proporcionando información acerca de cómo se reorientan las moléculas de agua por la presencia de un soluto en agua. En nuestro caso, además, este estudio nos permitirá conocer incluso si existen diferencias en la orientación de moléculas de agua perteneciente a regiones hidrofóbicas e hidrofílicas.

La descripción de la orientación relativa de las moléculas de agua se realizará en base a tres ejes de inercia definidos por el vector momento dipolar (\vec{u}_μ), el vector director H-H (\vec{u}_{HH}) y el vector normal al plano de la molécula de agua (\vec{u}_\perp) (Figura 4.6).

Los tres ejes de inercia de cada molécula de agua presentarán una distribución de orientaciones promedio para un conjunto de moléculas de agua con respecto a un sistema de referencia externo. El computo de estas orientaciones puede llevarse a cabo teniendo en cuenta las componentes polares (θ y ϕ) de cada uno

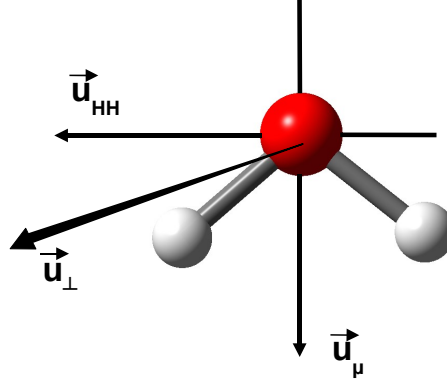


Figura 4.6: Esquema de los tres ejes de inercia (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp) utilizados en la descripción orientacional de las moléculas de agua.

de los vectores definidos para la molécula de agua (Figura 4.7).

La simetría del sistema de referencia cartesiano externo permite computar la función de distribución de las componentes polares del vector momento dipolar \vec{u}_μ de la molécula de agua (Ecuación 4.2 y 4.3) teniendo en cuenta únicamente el intervalo $[0, \pi]$.

$$P_d(\theta)d\theta = \langle \theta \rangle_\phi d\theta \quad (4.2)$$

$$P_d(\phi)d\phi = \langle \phi \rangle_\theta d\phi \quad (4.3)$$

Para moléculas de agua tomadas al azar de una simulación de agua pura, la integración de la función de distribución del ángulo θ sobre todos los ángulos ϕ describe una función sinusoidal (Ecuación 4.4), mientras que la función de distribución del ángulo ϕ sobre todos los ángulos θ integra a un valor constante (Ecuación 4.5).^{31,32}

$$P_d(\theta) = \frac{1}{2} \sin(\theta) \quad (4.4)$$

$$P_d(\phi) = \frac{1}{2\pi} \quad (4.5)$$

Estas mismas funciones de distribución son las que se obtienen para las componentes polares de los vectores \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp definidos para la molécula de agua.

Al igual que ya hemos procedido anteriormente en el cálculo de otras propiedades, comenzaremos a examinar la función de distribución orientacional para las distintas capas y regiones definidas para el sistema CuPc en agua. En nuestro

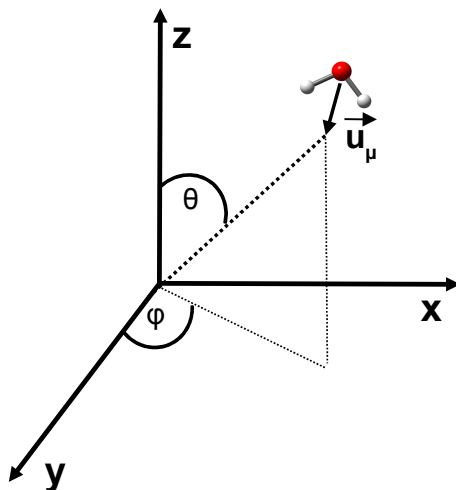


Figura 4.7: Definición de las componentes polares θ y ϕ para el vector momento dipolar (\vec{u}_μ) de una molécula de agua.

estudio únicamente hemos computado la componente polar θ con respecto al vector normal al plano molecular situado en el plano xy , puesto que sólo nos interesa saber la posible orientación de las moléculas de agua fuera del plano molecular en las distintas capas o regiones.

La Figura 4.8 muestra la distribución de los vectores de los tres ejes de inercia (\vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp) definidos para describir la orientación encontrada para las moléculas de primera y segunda capa, así como las de *bulk*. Como se puede observar sólo las distribuciones de las moléculas de agua de primera capa difieren de las moléculas de segunda y *bulk*, las cuales presentan distribuciones prácticamente iguales. En concreto, las distribuciones de \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de primera capa son las que se alejan más de la distribución sinusoidal esperada, aumentando su distribución para valores de θ próximos a 90° en el caso de \vec{u}_{HH} y disminuyéndola para \vec{u}_\perp , lo cual indica la tendencia de las moléculas de primera capa a orientarse paralela al plano.

Con el objeto de conocer si las distribuciones obtenidas para primera capa es homogénea en toda ella o existen diferencias entre regiones hidrofóbicas e hidrofílicas dentro de la misma, se han calculado las distribuciones para la región axial del centro del macrociclo, marcado por su carácter hidrofílico por la presencia del ion Cu(II) en dicha región, y la del resto de la primera capa o región anular (Figura 4.8). Estas distribuciones nos demuestran como únicamente las moléculas de agua de la región axial del macrociclo presentan una orientación prácticamente paralela al plano molecular muy diferente de las de la región anular de primera capa del macrociclo, las cuales muestran una distribución análoga a las de agua *bulk*.

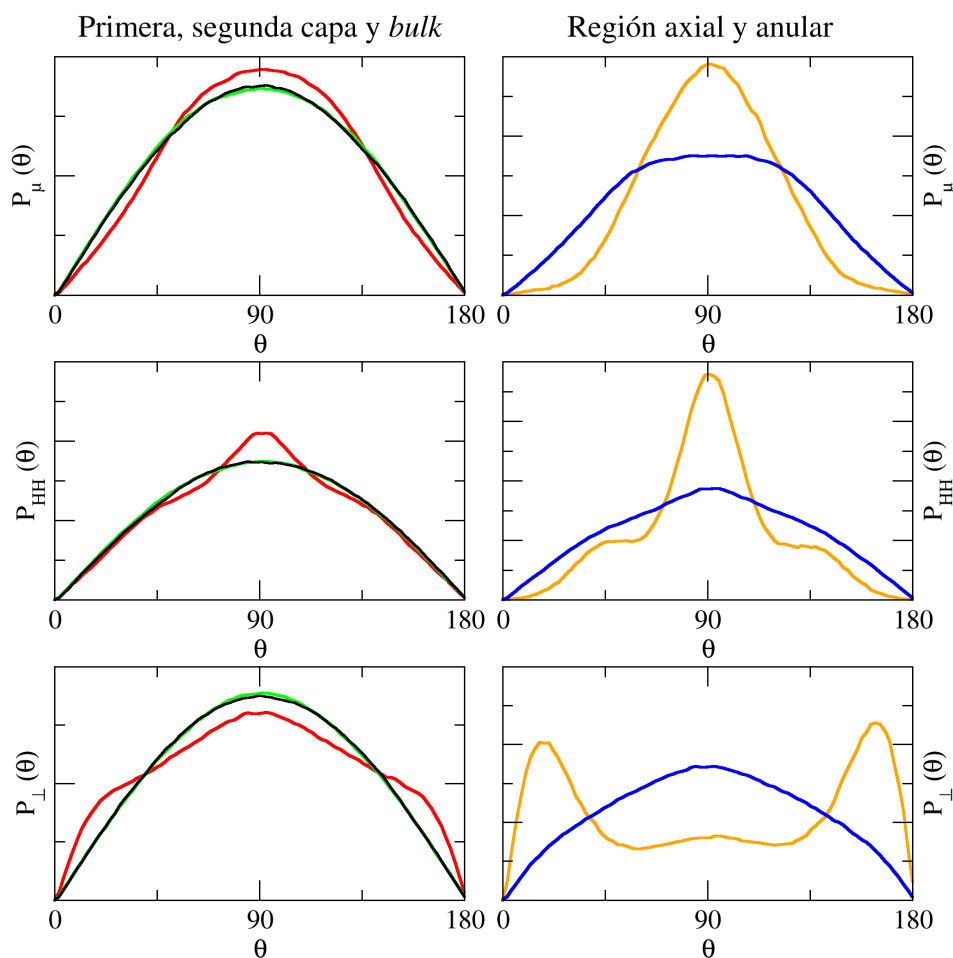


Figura 4.8: Funciones de distribución orientacional normalizadas para la componente θ de los vectores $\vec{\mu}_d$, \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), segunda capa (línea verde) y *bulk* (línea negra), gráficas de la parte izquierda, y región axial (línea naranja) y región anular (línea azul) de primera capa del macrociclo CuPc, gráficas de la parte derecha.

En el caso del sistema H₂Pc-H₂O, al igual que para CuPc, las moléculas de agua de segunda capa presentan una distribución similar a la del *bulk*, de ahí que nos centremos únicamente en comparar las funciones de distribución orientacional de primera capa para H₂Pc y CuPc, así como las correspondientes a la región axial y región anular de primera capa del macrociclo (Figura 4.9).

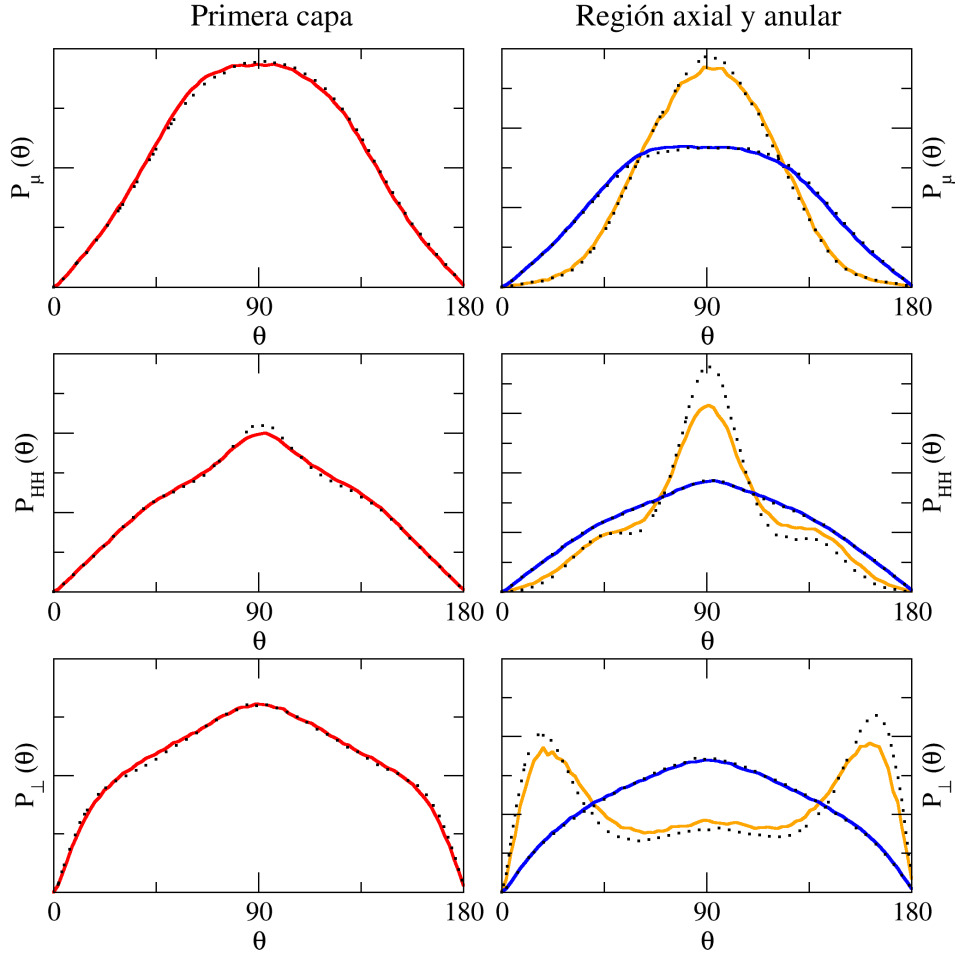


Figura 4.9: Funciones de distribución orientacional normalizadas para la componente θ de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), gráficas de la parte izquierda, y región axial (línea naranja) y región anular (línea azul) de primera capa del macrociclo H₂Pc, gráficas de la parte derecha. Las líneas de puntos negros representan las correspondientes funciones de distribución obtenidas en el caso del complejo CuPc.

La comparación de las funciones de distribución de primera capa para ambos solutos no indica, prácticamente, diferencia alguna en la orientación de las moléculas de agua que la componen. Sin embargo, es posible observar una diferencia notable cuando comparamos la región axial del macrociclo, apreciándose una

4.3. Distribución de la orientación de las moléculas de agua por capa de hidratación.

menor probabilidad de los máximos encontrados en las funciones de distribución para la ftalocianina libre, lo cual nos informa que la reorientación de las moléculas de agua de esta región es menor que la encontrada para la ftalocianina de cobre, con lo cual dichas moléculas presentarán un grado de planaridad menor con respecto al plano molecular. Por el contrario, las funciones de distribución de la región anular de la primera capa superponen dejando claro la similitud en la orientación de las moléculas de agua para el anillo de ftalocinina, Pc^{2-} .

Al pasar de la ftalocianina de cobre a su derivado tetrasulfonado será necesario analizar tres regiones dentro de la primera capa, las regiones axial y anular, así como la región de hidratación de los sulfonatos.

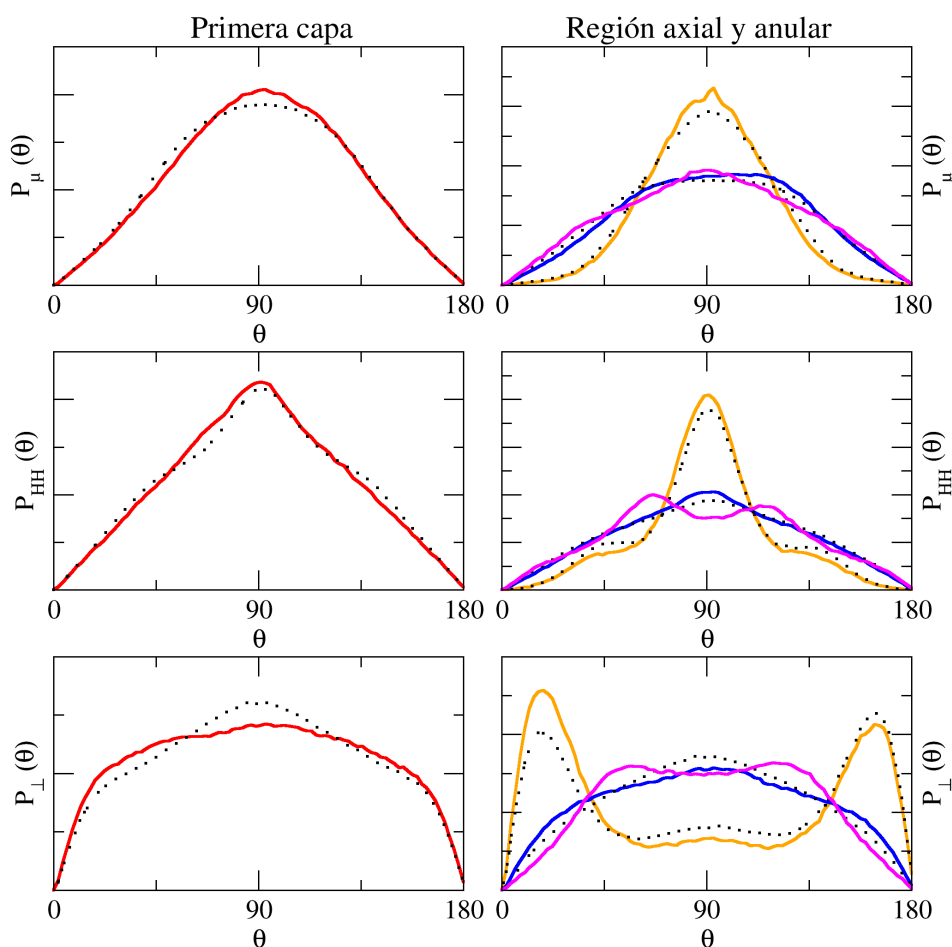


Figura 4.10: Funciones de distribución orientacional normalizadas para la componente θ de los vectores $\vec{\mu}$, \vec{u}_{HH} y \vec{u}_{\perp} de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), gráficas de la parte izquierda, y región axial (línea naranja), región anular (línea azul) y región de hidratación de los sulfonatos (línea rosa) de primera capa del macrociclo $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$, gráficas de la parte derecha. Las líneas de puntos negros representan las correspondientes funciones de distribución obtenidas en el caso del complejo CuPc.

La Figura 4.10 recoge las funciones de distribución de dichas regiones obtenidas para el $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en agua, así como las correspondientes, en su caso, para el CuPc. Las funciones de distribución de primera capa de ambos complejos no superponen como en el caso del H₂Pc, sobre todo para u_{\perp} que disminuye claramente la probabilidad del máximo encontrado en la función a 90° , indicando una reorientación paralela al plano molecular, aunque algo distinta a la encontrada para CuPc. Esta apreciación observada en la distribución obtenida de la primera capa completa es corroborada con las distribuciones de las distintas regiones que la componen. Así, es posible observar cómo en la región axial las distribuciones de los tres ángulos analizados presenta una mayor probabilidad para los máximos encontrados en comparación con los obtenidos para CuPc, sobre todo para el vector u_{\perp} , para el cual también se observa una cierta asimetría entre los intervalos $[0,90]^\circ$ y $[90,180]^\circ$ lo que nos lleva a pensar que la dinámica de reorientación de este eje disminuye.

En cuanto a las distribuciones de la región de hidratación de los sulfonatos, la no existencia de una región equivalente para CuPc no nos permite realizar comparación alguna, pero las mismas sí nos proporcionan información de como los sulfonatos reorientan a las moléculas de agua de su entorno. La respuesta sinusoidal de \vec{u}_{μ} y la escisión del máximo de la función en dos a valores de θ próximos a 90° para \vec{u}_{HH} y \vec{u}_{\perp} demuestran que el momento dipolar de las moléculas de agua se orienta paralelo al plano molecular del macrociclo, mientras que el plano de las moléculas de agua se encuentra, prácticamente, perpendicular al plano molecular. Esta descripción se corresponde con la interacción por puentes de hidrógeno que presentan las moléculas de agua de la capa de hidratación de este tipo de iones.

Este análisis estructural realizado por capas y regiones nos muestra como el macrociclo de ftalocianina, Pc^{2-} , no impone una reestructuración de las moléculas de agua ni siquiera en la primera capa de hidratación, siendo posible encontrar una clara orientación paralela al plano molecular en la región axial cuando es introducido el ion metálico Cu(II), al igual que ocurre con las regiones ecuatoriales cuando son introducidos los grupos sulfonatos, los cuales son capaces también de reorientar a las moléculas de agua de su capa de hidratación. Estos hechos demuestran que las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica no sufren cambio estructural con respecto a las moléculas de agua pura frente a las moléculas de agua de hidratación hidrofílica que son reorientadas dependiendo del tipo de interacción más favorable con el soluto.

4.4. Análisis de propiedades dinámicas.

4.4.1. Tiempo medio de residencia.

El tiempo medio de residencia (Mean Residence Time, MRT) representa el tiempo característico de persistencia de una molécula de agua en una región dada. Esta propiedad está basada en la función $n_{\text{ion}}(t)$ que mide el número de moléculas de agua que se encuentran en una región dada entorno a un ion transcurrido un período de tiempo t .

La función $n_{\text{ion}}(t)$ adopta una forma exponencial.

$$n_{\text{ion}}(t) \sim e^{-t/\tau} \quad (4.6)$$

Siendo τ el tiempo de residencia característico de las moléculas de agua en esa región. El cálculo de τ se realiza por el método propuesto por Impey y colaboradores,³³ calculando $n_{\text{ion}}(t)$ a partir de la función $P_j(t_n, t; t^*)$.

$$n_{\text{ion}}(t) = \frac{1}{N_t} \sum_{n=1}^{N_j} \sum_j P_j(t_n, t; t^*) \quad (4.7)$$

Donde N_t es el número total de configuraciones que se analizan y $P_j(t_n, t; t^*)$ es una función de probabilidad que oscila entre 0 (si la molécula de agua j no se encuentra dentro de la región considerada en ambos instantes t_n y $t + t_n$) y 1 (si la molécula de agua j se encuentra dentro de la región considerada en ambos instantes t_n y $t + t_n$).

El parámetro t^* tiene en cuenta aquellas moléculas de agua que dejan una determinada capa de hidratación de forma temporal, volviendo a la misma sin haber formado parte del *bulk*. Debido al grado de incertidumbre asociado al parámetro t^* se utilizan dos valores diferentes: 0 ps utilizado por Garcia y Stiller³⁴ y 2 ps utilizado por Impey y colaboradores.³³ De esta forma, los dos valores obtenidos se toman como valores límites de un rango que debería contener razonablemente el tiempo de residencia medio experimental.

La tabla 4.1 recoge los MRTs para las moléculas de agua pertenecientes a la primera y segunda capa de hidratación para los tres macrociclos estudiados. Los valores obtenidos son calculados a partir de todas las estructuras salvadas en las correspondientes simulaciones las cuales se promediaron en diez bloques con objeto de obtener la desviación estándar.

Tabla 4.1: MRTs (ps) de las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

Sistema	Primera capa		Segunda capa	
	$\tau(t^*=0 \text{ ps})$	$\tau(t^*=2 \text{ ps})$	$\tau(t^*=0 \text{ ps})$	$\tau(t^*=2 \text{ ps})$
CuPc	10.2 (0.4)	29.4 (0.4)	3.4 (0.1)	14.2 (0.1)
H ₂ Pc	9.1 (0.2)	28.0 (0.6)	3.4 (0.1)	14.0 (0.1)
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	11.6 (0.1)	31.5 (0.1)	4.6 (0.1)	16.7 (0.1)

La comparación de los MRTs obtenidos para primera y segunda capa de los tres complejos muestran la misma tendencia, las moléculas de primera capa permanecen retenidas casi tres veces el tiempo de las de segunda capa. A partir de estos resultados es posible concluir que la presencia del ion metálico Cu(II) y de los grupos sulfonatos aumenta el tiempo de residencia de las moléculas de agua de la primera capa de hidratación, pero no conocemos en qué medida contribuyen cada uno. De nuevo necesitamos calcular esta propiedad para las distintas regiones definidas para la primera capa si queremos conocer las principales diferencias entre regiones hidrofóbicas e hidrofílicas.

Las reducidas dimensiones que definen la región axial y el bajo número de moléculas de agua de la misma en comparación con la de la región anular de primera capa del macrociclo nos lleva a calcular el tiempo de residencia considerando únicamente el criterio de Impey, $t^* = 2$, pues el cálculo de los tiempos de residencia sin posibilidad de abandonar la región, $t^* = 0$, no es posible debido a las grandes diferencias de contornos en ambas situaciones.

La Tabla 4.2 que recoge los MRTs de la región axial y región anular de primera capa para los tres complejos nos da buena cuenta de las diferencias entre ambas regiones. La comparación de los resultados para la región axial muestra como la presencia del ion Cu(II) en el centro del macrociclo aumenta el tiempo de residencia de las moléculas de agua pertenecientes a esta región. Sin embargo, la relación entre los tiempos de la región axial y anular para la ftalocianina de cobre y su derivado no van en la misma dirección, mientras que en el primer caso el tiempo de la región axial es menor que el de la región anular en el segundo ocurre lo contrario. Este hecho tiene que ver de nuevo con la situación de contorno que antes mencionábamos, pues la exclusión de las regiones de hidratación de los grupos sulfonatos disminuye el espacio de la región anular de primera capa con lo cual la posibilidad de intercambio entre estas regiones disminuye el tiempo de residencia calculado para la región anular.

Tabla 4.2: MRTs (ps) de las moléculas de agua de la región axial y región anular de primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ ($t^* = 2$). Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

Sistema	Región axial	Región anular
CuPc	19.9 (0.9)	21.2 (0.4)
H ₂ Pc	13.3 (0.6)	22.1 (0.4)
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	22.5 (0.7)	15.8 (0.1)

La posibilidad de intercambio de las moléculas de agua de la región anular con la región de hidratación de los grupos sulfonatos estará condicionada al tiempo de residencia de las moléculas de agua de hidratación de dichos grupos (Tabla 4.3).

Tabla 4.3: MRTs (ps) de las moléculas de agua de la capa de la región de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C₃) y no equivalente (unido al C₄) del complejo [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

	$\tau(t^*=0 \text{ ps})$	$\tau(t^*=2 \text{ ps})$
SO ₃ ⁻ (C ₃)	4.9 (0.1)	14.7 (1.1)
SO ₃ ⁻ (C ₄)	5.8 (0.1)	20.6 (1.0)

Los resultados muestran como las moléculas de agua de los tres sulfonatos equivalentes, unidos al carbono 3, tienen tiempos de residencia más cortos que las de la capa de hidratación del grupo sulfonato no equivalente, unido al carbono 4, lo cual es coherente con la capacidad de rotación de los mismos analizada en el capítulo 3. La media resultante entre los tiempos de residencia calculados

con $t^* = 2$ de grupos sulfonatos equivalentes y no equivalentes sería de 17.6 ps, tiempo algo mayor al calculado para la región anular del $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$, aunque más próximo a éste que el obtenido para la región axial, lo cual pone de manifiesto la tendencia de las moléculas de agua de la región anular a intercambiarse con las de las capas de hidratación de los sulfonatos y no con las de la región axial, aumentando, por tanto, el tiempo de residencia de las moléculas de agua de la región axial del $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ frente a la del CuPc.

Más allá de cómo varía la relación entre los tiempos de residencia de la región axial y anular de los tres sistemas, los MRTs obtenidos para las regiones definidas dentro de la primera capa son comparables entre sí y se corresponden con los de una molécula de agua en la primera capa de solvatación de muchos cationes monovalentes y divalentes que se encuentra en el rango de 10-30 ps, sólo que en nuestro caso, el espacio de cada una de estas regiones es muy diferente entre sí. Mientras que los MRTs de las regiones axial y anular son del mismo orden, el espacio disponible para que las moléculas de agua se desplacen por la región axial es un orden de magnitud menor que en la región anular. Para el sistema CuPc, el cálculo del tiempo de residencia en una sección de la región anular con mismo volumen que la región axial es 11.8 ps con una incertidumbre de 1.0 ps, valor dos veces más pequeño que el obtenido para la región axial. Por tanto, más allá de los valores absolutos obtenidos para cada región, el tiempo de residencia de las moléculas de agua de la región anular con carácter hidrofóbico es menor que las de la región axial con carácter hidrofílico.

Estos hechos ponen de manifiesto, por un lado, que las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica presentan tiempos de residencia altos, aunque éstos sean inferiores a los de las moléculas de agua de hidratación hidrofílica y, por otro, que deben existir razones relacionadas con propiedades dinámicas de difusión y rotación del agua que expliquen la inmovilización de las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica. Puesto que, como ya se ha comprobado anteriormente, las interacciones de las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica con el anillo de macrociclo son débiles y no se reorientan, a diferencia con las moléculas de agua de hidratación hidrofílica, por lo que no existen razones energéticas ni estructurales que puedan servir de fundamento a este comportamiento.

4.4.2. Coeficiente de autodifusión

Los coeficientes de transportes definen la respuesta de un sistema a una perturbación. La introducción de dichas perturbaciones en el Hamiltoniano o directamente en la ecuación de movimiento permite calcular sus efectos en la función de distribución de dicho coeficiente. Los coeficientes de transportes son calculados a través de la integral en el tiempo de la función de correlación de la variable perturbada (Ecuación 4.8).³⁵

$$\gamma = \int_0^\infty dt \langle \dot{A}(t) \dot{A}(0) \rangle \quad (4.8)$$

Donde γ es el coeficiente de transporte y A es la variable incluida en el término de perturbación del Hamiltoniano.

Un método alternativo al cálculo integral es la aproximación a través de la ecuación de Einstein (Ecuación 4.10).

$$\begin{aligned}
\gamma &= \frac{1}{2t} \langle (A(t_0 + t) - A(t_0))^2 \rangle \\
&\approx \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \langle (A(t_0 + t) - A(t_0))^2 \rangle \\
&= \int_0^\infty dt' \langle \dot{A}(t_0 + t') \dot{A}(t_0) \rangle
\end{aligned} \tag{4.9}$$

Esta aproximación es exacta cuando el tiempo observado de dicha variable es grande y los valores medios son calculados sobre todos los orígenes t_0 .

En el caso del coeficiente de difusión es el gradiente de concentración el que provoca una perturbación del sistema que da lugar a una fluctuación de la posición de las partículas que lo componen. Por tanto, el coeficiente de difusión de una partícula, denominado coeficiente de autodifusión traslacional, es una propiedad básica que describe la movilidad de una partícula en disolución. Teniendo en cuenta la ecuación de Einstein, es posible calcular el coeficiente de difusión de una partícula, i , a partir de su posición a lo largo del tiempo, $\vec{r}_i(t)$ (Ecuación 4.10).

$$D_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \rangle}{6t} \tag{4.10}$$

Siendo, $\langle |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \rangle$ el desplazamiento cuadrático medio (MSD, Mean Square Displacement).

La Figura 4.11 representa la variación del desplazamiento cuadrático medio global, así como las contribuciones de sus componentes (x, y, z), frente al tiempo para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación del complejo CuPc. El intervalo de tiempo que se ha tenido en cuenta en el computo del desplazamiento cuadrático medio se corresponde con el tiempo de residencia con $t^* = 2$ de las moléculas de agua pertenecientes a cada capa.

Como se puede observar el desplazamiento cuadrático medio, a partir de 2 ps en el caso de primera capa y de 1 ps para segunda capa, varía linealmente con el tiempo, con lo cual calculando la pendiente de dicha relación lineal y aplicando la ecuación de Einstein podemos conocer el coeficiente de autodifusión para cada capa de agua. Representaciones similares a las obtenidas para el complejo CuPc en disolución fueron halladas para los sistemas H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻, calculando sus coeficientes de autodifusión siguiendo el mismo procedimiento. La Tabla 4.4 recoge los coeficientes de autodifusión globales, así como las contribuciones de sus componentes (x, y, z), para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los tres sistemas CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en disolución. Dichos coeficientes han sido calculados partiendo de las coordenadas de las moléculas de agua de los sistemas trasladados y reorientados.

La comparación de los coeficientes de autodifusión de las moléculas de agua de primera y segunda capa es coherente con los resultados encontrados para los tiempos de residencia. El mayor tiempo de residencia de las moléculas de primera capa con respecto a las de la segunda capa es consecuencia de una menor movilidad, de forma que a medida que nos alejamos del soluto el coeficiente de difusión de las moléculas de agua aumenta.

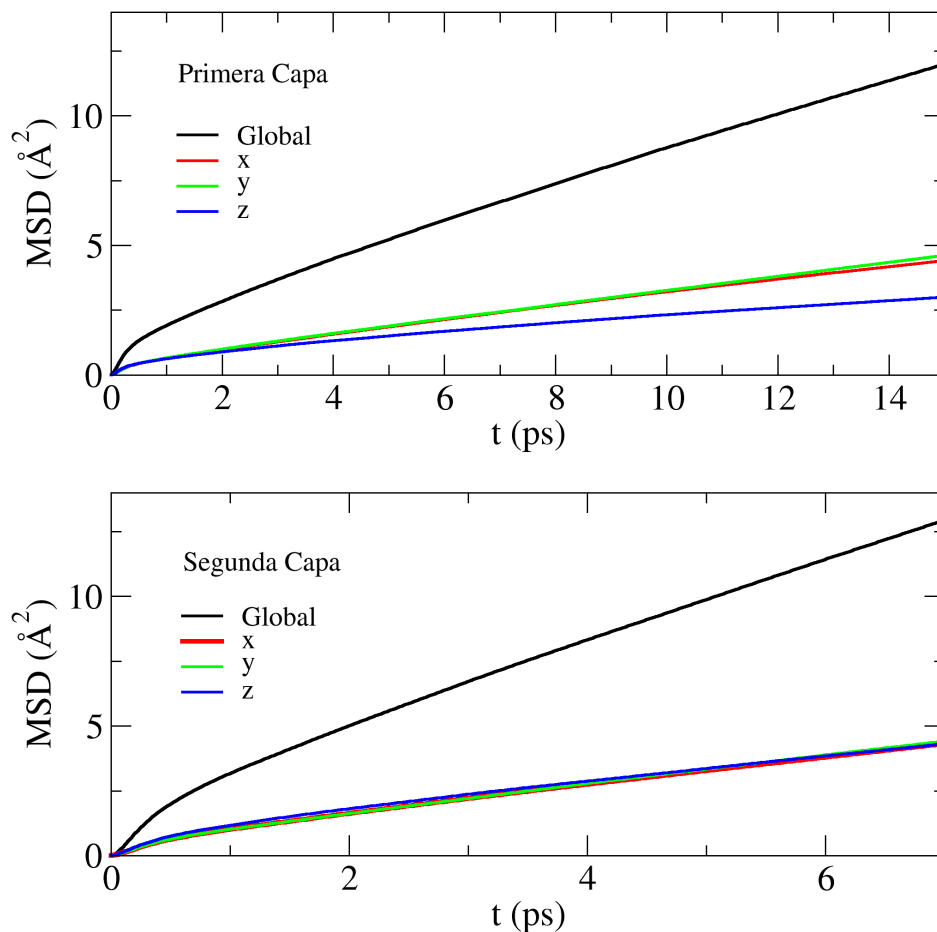


Figura 4.11: Representación del desplazamiento cuadrático medio, MSD (\AA^2), global (línea negra) y sus componentes: x (línea roja), y (línea verde) y z (línea azul) frente al tiempo, t (ps), para las moléculas de primera y segunda capa de hidratación del complejo CuPc.

Tabla 4.4: Coeficientes de autodifusión, D_i ($10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$) globales y sus componentes (x , y , z), para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los complejos CuPc, H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor de 0.1 de desviación estándar.

Sistema	Primera capa				Segunda capa			
	Global	x	y	z	Global	x	y	z
CuPc	1.2	1.4	1.4	0.8	2.7	2.8	2.8	2.6
H_2Pc	1.2	1.4	1.5	0.8	2.7	2.9	2.8	2.6
$[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$	0.9	1.0	1.0	0.6	2.3	2.4	2.4	2.1
Agua Pura	2.7	2.7	2.7	2.7				

Para conocer cómo varía el coeficiente de autodifusión de las moléculas de agua de primera capa a *bulk* de las trayectorias sin trasladar ni reorientar es necesario computar los coeficientes de autodifusión utilizando las coordenadas originales de las mismas moléculas de agua en los mismos intervalos de tiempo.

La Figura 4.12 representa los coeficientes globales calculados para cada capa de agua de los tres sistemas estudiados, así como el coeficiente de autodifusión obtenido de las simulaciones de agua pura SPC/E desarrolladas en el capítulo 3 (línea punteada de color negro), el cual coincide con el coeficiente de difusión de agua pura publicado previamente por Berendsen³⁶ para este mismo modelo de agua.

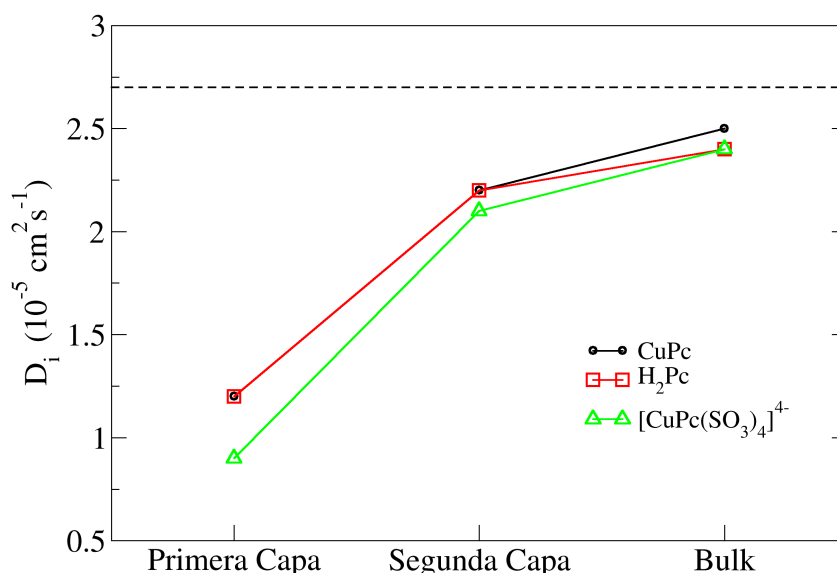


Figura 4.12: Coeficientes de autodifusión global, D_i ($10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$), para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación, así como para las moléculas de *bulk* de los complejos CuPc (círculo negro), H_2Pc (cuadrado verde) y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ (triángulo rojo) en medio acuoso. La línea punteada de color negro indica el coeficiente de autodifusión obtenido para las simulaciones de agua pura SPC/E.

Por tanto, las moléculas de agua de *bulk* de los tres sistemas en disolución presentan un comportamiento difusivo próximo al de agua pura, aunque no llegan al régimen de difusión de esta última. La explicación a este comportamiento la encontramos en que la presión promedio encontrada en las simulaciones de los tres complejos en disolución es algo mayor que la de la simulación de agua pura, $-2.5 \cdot 10^{-1} \text{ Pa}$ y $-9.4 \cdot 10^{-1} \text{ Pa}$ respectivamente, lo cual da lugar a una dinámica algo más lenta de las moléculas de agua de *bulk* en los tres sistemas estudiados.

Centrándonos en los resultados de la Tabla 4.4 para las moléculas de agua de primera capa, observamos como no todas las componentes contribuyen de la misma forma al coeficiente de difusión global, encontrando un mismo comportamiento para los tres sistemas estudiados: las moléculas de agua de primera capa se mueven más libremente y de igual forma en las direcciones x e y , mientras que la dirección z está más impedida. Estos hechos son fácilmente argumentables teniendo en cuenta que nuestro soluto se encuentra en el plano xy , de forma que las moléculas de agua en su difusión a lo largo de la dirección z encuentra la barrera molecular del macrociclo que condiciona su movimiento en esa dirección.

Con el objeto de conocer las diferencias del coeficiente de autodifusión de las moléculas de disolvente en las regiones hidrofóbica e hidrofílica, es necesario calcular esta propiedad para las distintas regiones definidas para la primera capa de hidratación. Así se ha calculado el coeficiente de autodifusión para la región axial y anular de la primera capa de hidratación de los tres sistemas estudiados (Tabla 4.5).

Tabla 4.5: Coeficientes de autodifusión, D_i ($10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$) globales y sus componentes (x , y , z), para las moléculas de agua de la región axial y anular de primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor de 0.1 de desviación estándar.

Sistema	Región axial				Región anular			
	Global	x	y	z	Global	x	y	z
CuPc	0.6	0.9	0.8	0.0	1.2	1.4	1.4	1.0
H_2Pc	0.9	1.3	1.2	0.1	1.3	1.4	1.4	1.0
$[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$	0.5	0.7	0.7	0.0	1.0	1.1	1.1	0.9

Estos resultados confirman los obtenidos para los tiempos de residencia de la Tabla 4.2 y las conclusiones sobre los mismos en base al espacio definido por ambas regiones, puesto que las moléculas de agua de la región axial presentan una difusión más lenta que las de la región anular, lo cual conlleva tiempos de residencia más altos. En cuanto a las componentes x , y , z de los coeficientes globales de ambas regiones, comprobamos de nuevo como la difusión en la dirección z está más restringida que en las otras dos, siendo prácticamente nula para la región axial en los tres sistemas estudiados.

Si comparamos los resultados obtenidos entre los tres sistemas estudiados, observamos como la dinámica difusiva de las moléculas de agua axiales se enlentece cuando el ion metálico Cu(II) está presente, siendo este efecto aún más notable para el derivado tetrasulfonado, el cual presenta los coeficientes de autodifusión más bajos incluso para las moléculas de agua de la región anular. Este hecho está relacionado con la capacidad de difusión de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos sulfonatos, las cuales al interaccionar fuertemente con dichos grupos presentan bajos coeficientes de autodifusión (Tabla 4.6).

Al igual que ya ocurría con los tiempos de residencia, encontramos diferencias entre los coeficientes de autodifusión de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes, unidos al carbono 3, y del grupo no equivalente, unido al carbono 4, siendo mayor la movilidad de las mo-

Tabla 4.6: Coeficientes de autodifusión, D_i ($10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$) globales y sus componentes (x, y, z), de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C₃) y no equivalente (unido al C₄) del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$. En todos los casos se obtiene un valor de 0.1 de desviación estándar.

	Global	x	y	z
SO_3^- (C ₃)	1.0	1.0	1.0	1.0
SO_3^- (C ₄)	0.6	0.5	0.8	0.7

léculas de agua que se encuentran hidratando los grupos equivalentes. Además, la contribución de las componentes x, y, z al coeficiente de autodifusión global de los grupos sulfonatos equivalentes son iguales, comportamiento que no encontramos para el grupo sulfonato no equivalente. Esto deriva del impedimento estérico al que se encuentran sometidas las moléculas de agua interaccionando con dicho grupo sulfonato como consecuencia de la proximidad de dos unidades de isoindol del macrociclo (Figura 3.1).

Como ya indicábamos al analizar los tiempos de residencia, las propiedades difusivas de las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica se ven afectadas. De forma que no sólo las moléculas de agua de la región axial o de las capas de hidratación de los sulfonatos de carácter hidrofílico presentan coeficientes de autodifusión más pequeños que los de agua pura. Las moléculas de agua de la región anular, de hidratación hidrofóbica, también presentan una menor capacidad de difusión que los de agua pura, aunque no lleguen a ser del mismo orden que las de hidratación hidrofílica.

4.4.3. Tiempos de reorientación

El estudio orientacional llevado a cabo en la sección 4.3 orientado a analizar la distribución de la orientación de las moléculas de agua puede ser completado con el cómputo de los tiempos de reorientación de las mismas. Esta propiedad dinámica se puede obtener a partir de un conjunto de funciones de correlación temporal (Ecuación 4.11).

$$C_{l,i}(t) = \langle P_l(\vec{u}_i(t) \cdot \vec{u}_i(0)) \rangle \quad (4.11)$$

Donde P_l es el l -ésimo polinomio de Legendre y \vec{u}_i es un vector unitario que caracteriza la orientación de la molécula. La descripción de la orientación relativa de las moléculas de agua se realizará en base a los tres ejes de inercia definidos para el estudio orientacional: el vector momento dipolar (\vec{u}_μ), el vector director H-H (\vec{u}_{HH}) y el vector normal al plano de la molécula de agua (\vec{u}_\perp) (Figura 4.6).

Las funciones $C_{l,i}(t)$ indican cómo una dirección molecular cambia su orientación con el tiempo con respecto a un sistema de coordenadas fijo. Las funciones $C_{l,i}(t)$ de primer y segundo orden ($l = 1, 2$) vienen dadas por las siguientes expresiones:

$$C_{1,i}(t) = \langle \vec{u}_i(t) \cdot \vec{u}_i(0) \rangle \quad C_{2,i}(t) = \frac{1}{2} \langle 3(\vec{u}_i(t) \cdot \vec{u}_i(0))^2 - 1 \rangle \quad (4.12)$$

Estas funciones de correlación se relacionan con medidas espectroscópicas.^{35,37-39} Concretamente, $C_{1,d}(t)$ está directamente relacionado con medidas de relajación dieléctrica,⁴⁰ mientras que $C_{2,HH}(t)$ está relacionado con experimentos RMN de relajación dipolar ^1H - ^1H .⁴¹

La Figura 4.13 representa la función de primer y segundo orden (Ecuación 4.12) de los vectores \vec{u}_d , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación del complejo CuPc. Al igual que en el computo de los coeficientes de autodifusión, el intervalo de tiempo que se ha tenido en cuenta en el seguimiento de las funciones de primer y segundo orden se corresponde con el tiempo de residencia con $t^* = 2$ de las moléculas de agua pertenecientes a cada capa.

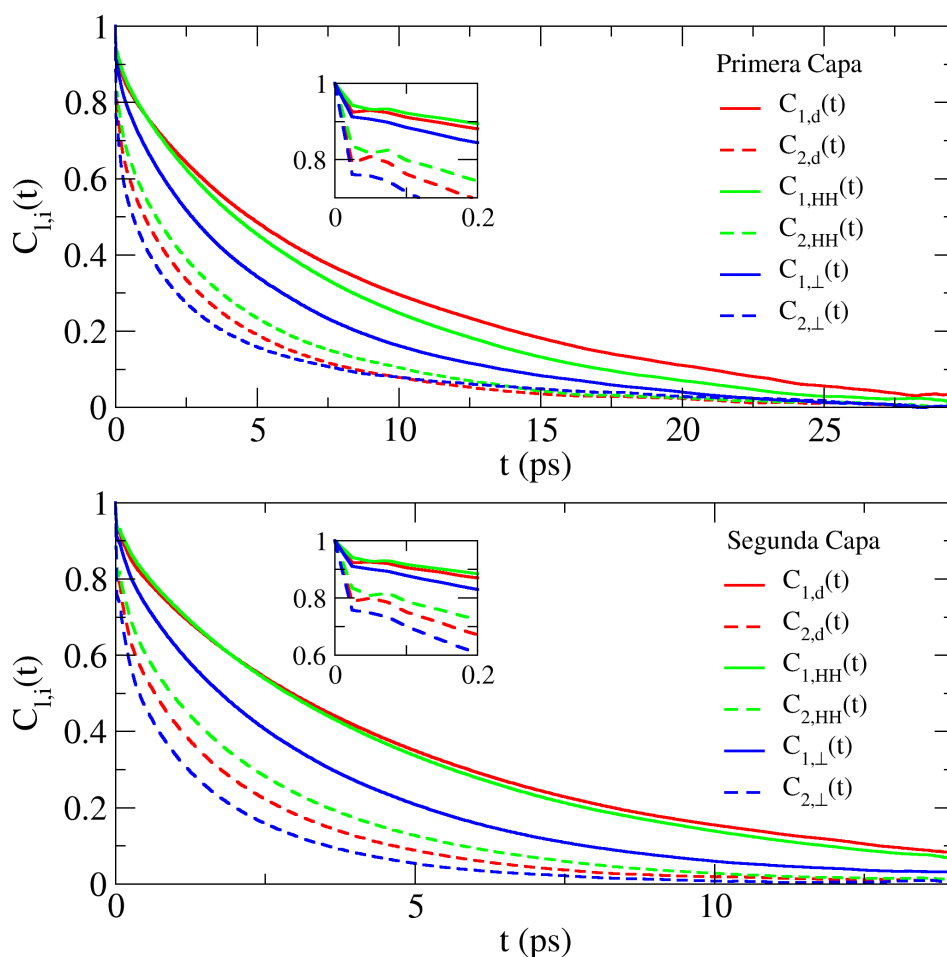


Figura 4.13: Representación de la función de primer y segundo orden, $C_{l,i}(t)$, de los vectores u_d (línea roja), u_{HH} (línea verde) y u_\perp (línea azul) con línea continua para primer orden y de puntos para segundo orden. La gráfica de la parte superior recoge las funciones obtenidas para las moléculas de primera capa y la inferior para las moléculas segunda capa de hidratación del complejo CuPc.

En el caso de los sistemas H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso se encontraron representaciones similares a las obtenidas para CuPc. Las funciones de primer y segundo orden de todos los vectores muestran un pequeño hombro para tiempos de correlación del orden de 0.2 ps, como es posible observar más claramente en la ventana incluida en cada una de las gráficas. Estos hombros son atribuibles a movimientos libracionales rápidos. Sin embargo, después de este corto período de tiempo, las funciones muestran un decaimiento exponencial, de forma que las funciones de primer y segundo orden pueden aproximarse a una función exponencial simple dependiente del tiempo (Ecuación 4.13).

$$C_{1,i}(t) \approx e^{-t/\tau_{l,i}} \quad (4.13)$$

Siendo $\tau_{l,i}$ el tiempo de reorientación característico de orden l del vector i .

La Tabla 4.7 recoge los tiempos de reorientación de primer y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los tres complejos en disolución, calculados a partir de la integral de la Ecuación 4.13.

Tabla 4.7: Tiempos de reorientación, $\tau_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de primera y segunda capa de hidratación de los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.3 ps de desviación estándar.

Sistema	Primera capa						Segunda capa					
	$\tau_{1,d}$	$\tau_{1,HH}$	$\tau_{1,\perp}$	$\tau_{2,d}$	$\tau_{2,HH}$	$\tau_{2,\perp}$	$\tau_{1,d}$	$\tau_{1,HH}$	$\tau_{1,\perp}$	$\tau_{2,d}$	$\tau_{2,HH}$	$\tau_{2,\perp}$
CuPc	7.9	7.1	5.0	3.0	3.6	2.8	4.5	4.3	3.0	1.6	2.1	1.2
H ₂ Pc	7.6	6.7	4.7	2.9	3.5	2.7	4.4	4.3	3.0	1.6	2.0	1.2
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	8.9	7.6	5.8	3.6	4.3	3.7	4.7	4.3	3.0	1.7	2.1	1.3
Agua Pura	4.3	4.0	2.7	1.4	1.8	1.1						

Los resultados para los tiempos de reorientación de las moléculas de agua de primera y segunda capa confirman las apreciaciones realizadas en el análisis de los tiempos de residencia cuando afirmábamos que una de las causas de la alta permanencia de las moléculas de agua de primera capa tenía que deberse a una lenta dinámica rotacional. En concreto, los resultados nos indican que las moléculas de agua de primera capa presentan tiempos de reorientación dos veces mayores a los de segunda capa.

La siguiente pregunta que surge es cómo de lejos se encuentran las moléculas de agua de segunda capa de alcanzar los tiempos de reorientación del agua pura. La Figura 4.14 representa los valores calculados para las moléculas de agua de primera y segunda capa, así como las de agua *bulk* para los tres sistemas estudiados. En este mismo gráfico se ha representado los valores de tiempo de reorientación obtenidos para las simulaciones de agua pura desarrolladas en el capítulo 3.

Según los resultados obtenidos las moléculas de agua de segunda capa presentan tiempos de reorientación similares a los obtenidos para agua *bulk* o agua pura y a su vez se encuentran dentro del intervalo de valores publicados previamente.³⁶ Por lo cual, las moléculas de agua de segunda capa presentan un

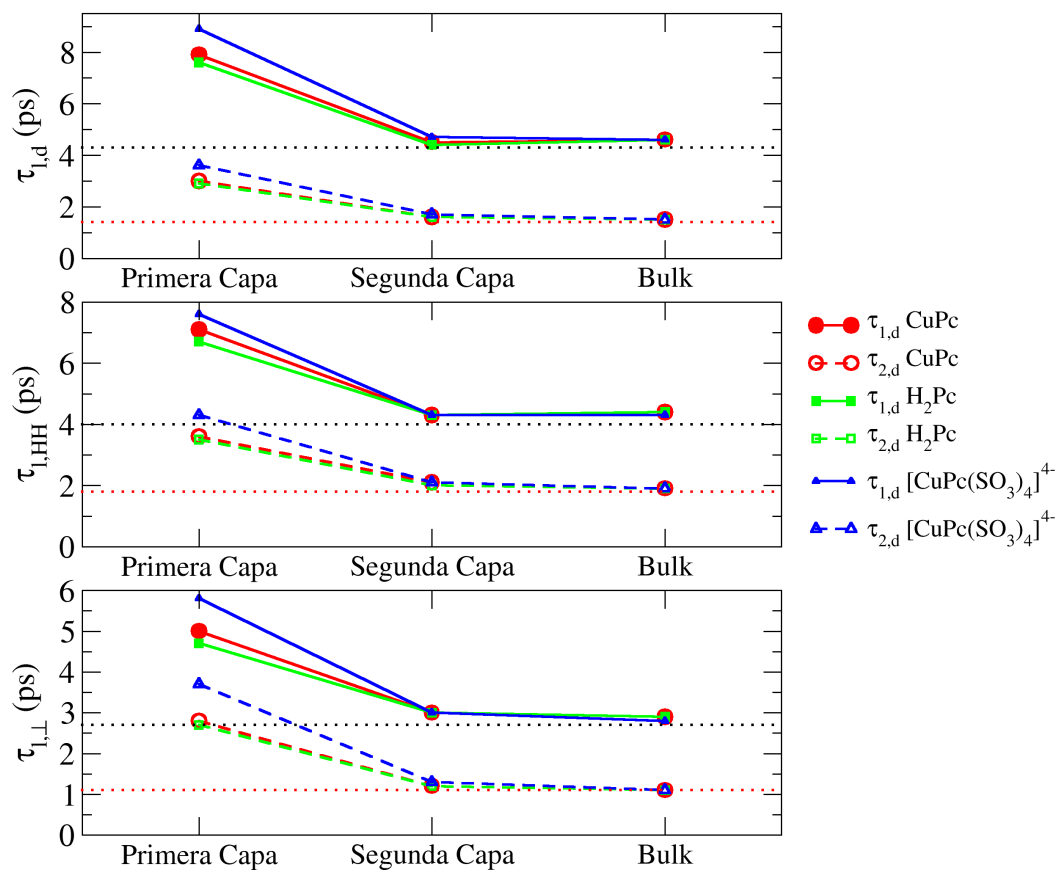


Figura 4.14: Representación de los tiempos de reorientación de primer y segundo orden, $\tau_{1,i}$, de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de primera capa, segunda capa y agua *bulk* para los sistemas CuPc (círculo color rojo), H₂Pc (cuadrado color verde) y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (triángulo color azul). La gráfica incluye los valores obtenidos para los tiempos de primer orden (línea punteada negra) y de segundo orden (línea punteada roja) para agua pura tipo SPC/E.

comportamiento reorientacional similar al del agua pura, tal y como podíamos prever a partir del estudio orientacional realizado.

Por último, nos centraremos en el análisis por regiones de las moléculas de agua de primera capa de hidratación por ser ésta la que más diferencias presenta para los tres sistemas estudiados. En ambos casos las funciones de correlación de primer orden decaen lentamente con el tiempo, lo cual conlleva que no podamos observar un total decaimiento en las ventanas de tiempo correspondientes a los tiempos de residencia para cada región. Por ese motivo tuvieron que ser ajustadas funciones de tipo exponencial para cada uno de los vectores. La Figura 4.15 recoge las funciones de correlación de primer orden, así como las funciones ajustadas de los tres vectores estudiados para la región axial y anular del complejo CuPc en disolución. Queda patente de la representación la buena aproximación realizada al aproximar la función de correlación $C_{l,i}(t)$ a una función exponencial (Ecuación 4.13).

Los tiempos de reorientación calculados a partir de la integral de la función exponencial ajustada para la región axial y anular de los tres sistemas (Tabla 4.8) nos indican en primer lugar que las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica de la región anular presentan no sólo una difusión sino también una dinámica reorientacional más lenta que la de agua pura y, por otro lado, que la introducción del ion Cu(II) modifica la dinámica de las moléculas de agua de hidratación hidrofílica de la región axial desfavoreciendo su difusión e incluso en mayor medida su reorientación. Este efecto es aún más llamativo en el caso del derivado tetrasulfonado del CuPc, el cual está también provocado por el mayor tiempo de reorientación de la región anular de este sistema.

Tabla 4.8: Tiempos de reorientación, $\tau_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores u_d , u_{HH} y u_{\perp} para las moléculas de agua de la región axial y anular de primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso. En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.5 de desviación estándar.

Sistema	Región axial							Región anular						
	$\tau_{1,d}$	$\tau_{1,HH}$	$\tau_{1,\perp}$	$\tau_{2,d}$	$\tau_{2,HH}$	$\tau_{2,\perp}$		$\tau_{1,d}$	$\tau_{1,HH}$	$\tau_{1,\perp}$	$\tau_{2,d}$	$\tau_{2,HH}$	$\tau_{2,\perp}$	
CuPc	15.1	11.5	9.7	5.0	5.5	5.6		7.6	6.7	4.6	2.6	3.2	2.3	
H ₂ Pc	9.9	7.5	5.8	3.2	3.5	3.2		7.6	6.8	4.6	2.7	3.3	2.4	
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	16.8	12.5	11.3	5.7	6.2	7.0		8.6	7.2	5.1	2.9	3.5	2.6	

La explicación a este hecho debe recaer, al igual que ya ocurriera con el coeficiente de difusión, en la región de hidratación de los sulfonatos. Las moléculas de esta región deben presentar tiempos de reorientación mayores a los encontrados para la región axial para producir este efecto. Sin embargo, en la Tabla 4.9 los tiempos de reorientación de los vectores \vec{u}_{μ} , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_{\perp} no presentan esta tendencia.

Estos resultados son lógicos si tenemos en cuenta que el agua interacciona por puente de hidrógeno con el grupo sulfonato. En este caso no son ninguno de estos tres vectores estudiados los que más contribuyen al tiempo de reorientación del agua sino los vectores en dirección del enlace O-H (u_{OH_1} y u_{OH_2}). En concreto, sólo el vector que involucre al átomo de H formando puente de hidrógeno con

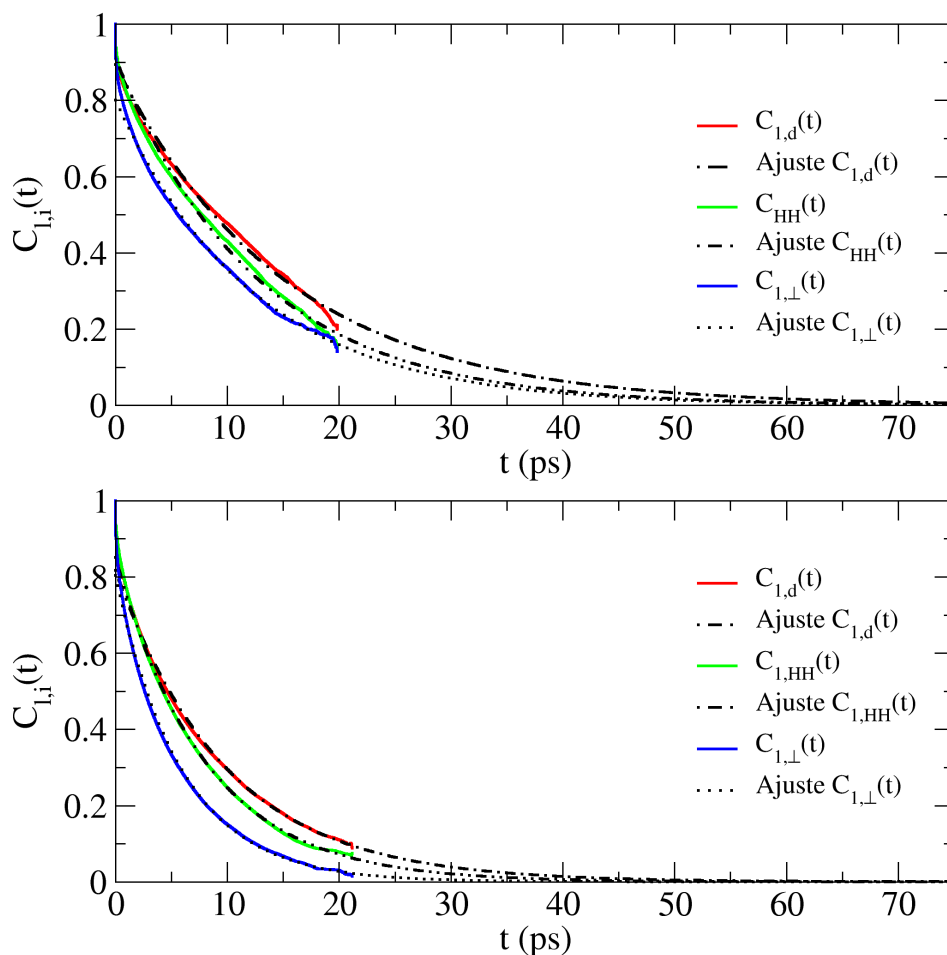


Figura 4.15: Representación de la función de primer, $C_{1,i}(t)$, de los vectores \vec{u}_μ (línea roja), \vec{u}_{HH} (línea verde) y \vec{u}_\perp (línea azul) con línea continua y sus correspondientes funciones exponenciales ajustadas con línea negra punteada. La gráfica de la parte superior recoge las funciones obtenidas para las moléculas de la región axial y la inferior para las moléculas de la región anular de la primera capa de hidratación del complejo CuPc.

Tabla 4.9: Tiempos de reorientación, $\tau_{i,j}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de la región de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C_3) y no equivalente (unido al C_4). En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.6 ps de desviación estándar.

	$\tau_{1,d}$	$\tau_{1,HH}$	$\tau_{1,\perp}$	$\tau_{2,d}$	$\tau_{2,HH}$	$\tau_{2,\perp}$
$\text{SO}_3^- (C_3)$	9.9	11.1	5.9	3.2	5.1	2.6
$\text{SO}_3^- (C_4)$	14.4	15.8	8.2	4.7	7.7	4.8

el átomo de oxígeno del grupo sulfonato debe ser el que presente una mayor contribución. La Tabla 4.10 recoge los tiempos de reorientación para estos dos vectores, de forma que el vector \vec{u}_{OH_1} está definido respecto al átomo de H más lejano al átomo de O del grupo sulfonato y \vec{u}_{OH_2} respecto al átomo de H más cercano.

Tabla 4.10: Tiempos de reorientación, $C_{l,i}$ (ps), de primer orden y segundo orden de los vectores \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp para las moléculas de agua de la región de hidratación de los grupos sulfonatos equivalentes (unidos al C₃) y no equivalente (unido al C₄). En todos los casos se obtiene un valor menor de 0.6 ps de desviación estándar.

	τ_{1,OH_1}	τ_{1,OH_2}	τ_{2,OH_1}	τ_{2,OH_2}
SO ₃ ⁻ (C ₃)	6.7	18.8	3.5	5.8
SO ₃ ⁻ (C ₄)	10.3	33.6	5.1	12.3

Para esta propiedad el efecto del impedimento estérico encontrado para el grupo sulfonato no equivalente se hace aún más patente, ya que los tiempos de reorientación son dos veces superiores a los grupos equivalentes.

En conclusión, los tiempos de reorientación de las moléculas de agua de hidratación hidrofílica de la región axial y capa de hidratación de los grupos sulfonatos pone de manifiesto que tanto el ion Cu(II) como los grupos SO₃⁻ provocan una alta inmovilización que en un principio se puede atribuir a las interacciones favorables de las mismas. Sin embargo, una inmovilización algo menos acusada es encontrada para las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica de la región anular comprobándose cómo las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica también presentan una dinámica alejada de la del agua pura aunque no existan razones energéticas ni estructurales que puedan explicar este comportamiento.

4.5. Estructura, energía y tiempos de vida de puentes de hidrógeno

El análisis de la estructura, energía y los tiempos de vida de los puentes de hidrógeno de las interacciones agua-agua supone un complemento a los análisis energéticos, estructurales y dinámicos realizados hasta el momento y que hacían referencia a las moléculas de agua individuales, ya que las propiedades termodinámicas y dinámicas del agua están influenciadas por el comportamiento microscópico de los puentes de hidrógeno establecidos entre sus moléculas.⁴²⁻⁴⁵

Los puentes de hidrógeno pueden definirse a partir de un concepto geométrico^{46,47} o energético⁴⁸. En el caso que nos ocupa definiremos los puentes de hidrógeno desde un punto de vista geométrico, utilizando para ello dos parámetros espaciales definidos por Luzar y Chandler^{46,47} para indicar el establecimiento de un puente de hidrógeno como son: la distancia entre el átomo de oxígeno dador-aceptor O...O, r_{OO} , igual o menor a 3.5 Å y ángulo de enlace H-O...O, α , igual o menor de 30° (Figura 4.16).

Una vez definidos los parámetros geométricos que nos sirven para detectar los posibles puentes de hidrógeno establecidos por las moléculas de agua de cada una de las capas de hidratación definidas para CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻

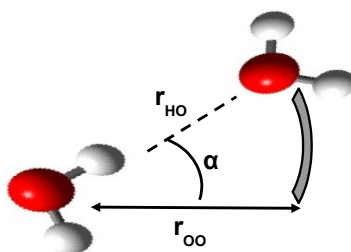


Figura 4.16: Parámetros espaciales utilizados para definir el establecimiento de un puente de hidrógeno entre dos moléculas de agua.

en disolución, realizaremos un estudio estructural, energético y dinámico de los mismos.

4.5.1. Estructura de los puentes de hidrógeno

El estudio estructural contempla el análisis de la función de distribución obtenida para los dos parámetros geométricos (r_{OO} y α), en los cuales hemos basado la detección de los mismos, con el objeto de conocer si dichos parámetros presentan diferencias en cuanto a su distribución para las distintas capas de hidratación de los tres sistemas estudiados. La Figura 4.17 representa las funciones de distribución de r_{OO} y α para primera y segunda capa de hidratación, así como la distribución encontrada para las moléculas de agua *bulk* de los complejos estudiados. En esta misma representación ha sido incluida la distribución calculada para una simulación de agua pura.

La comparación entre dichas distribuciones nos indica cómo las moléculas de agua de primera y segunda capa presentan una distribución semejante a la de agua *bulk* y agua pura, por lo cual podemos afirmar que no existe una deformación en los *clusters* de agua en las capas de hidratación más próximas a los complejos. Sin embargo, una estructura muy distinta es la que encontramos en la comparación de las funciones de distribución de r_{OO} y α de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos sulfonatos con la de las distintas capas de hidratación del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución (Figura 4.18).

La Figura 4.18 muestra como las moléculas de hidratación de los grupos sulfonatos tienden a distancias de formación de puentes de hidrógenos, r_{OO} , más grandes presentando una misma probabilidad para ángulos de enlace, α , dentro del rango $[12,30]^\circ$.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en el estudio estructural de los puentes de hidrógeno es el número de interacciones promedio establecidas para cada molécula de agua.⁴⁹⁻⁵² La Tabla 4.11 recoge el número de puentes de hidrógeno establecidos entre pares de moléculas de agua de una misma o de

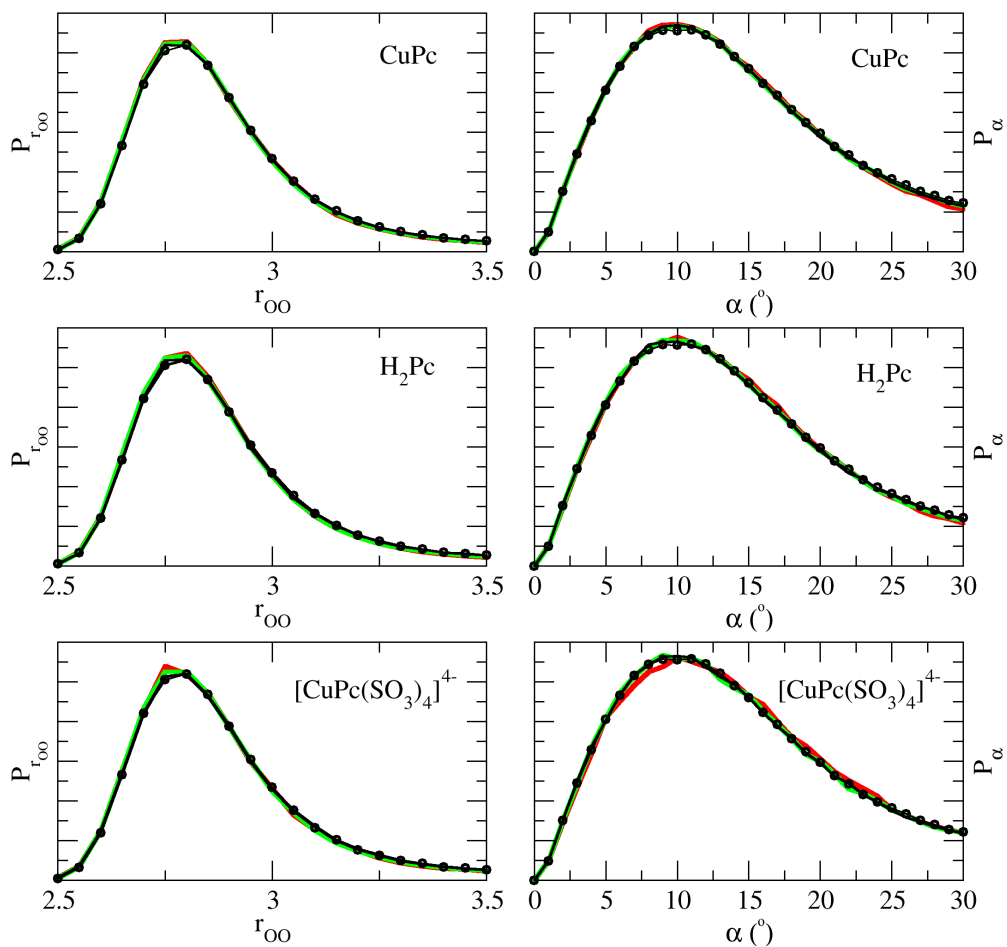


Figura 4.17: Funciones de distribución de los parámetros geométricos r_{OO} y α de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), segunda capa (línea verde) y agua *bulk* (línea negra) de los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en disolución ordenados de arriba a abajo. Los círculos negros representan la distribución encontrada para una simulación de agua pura.

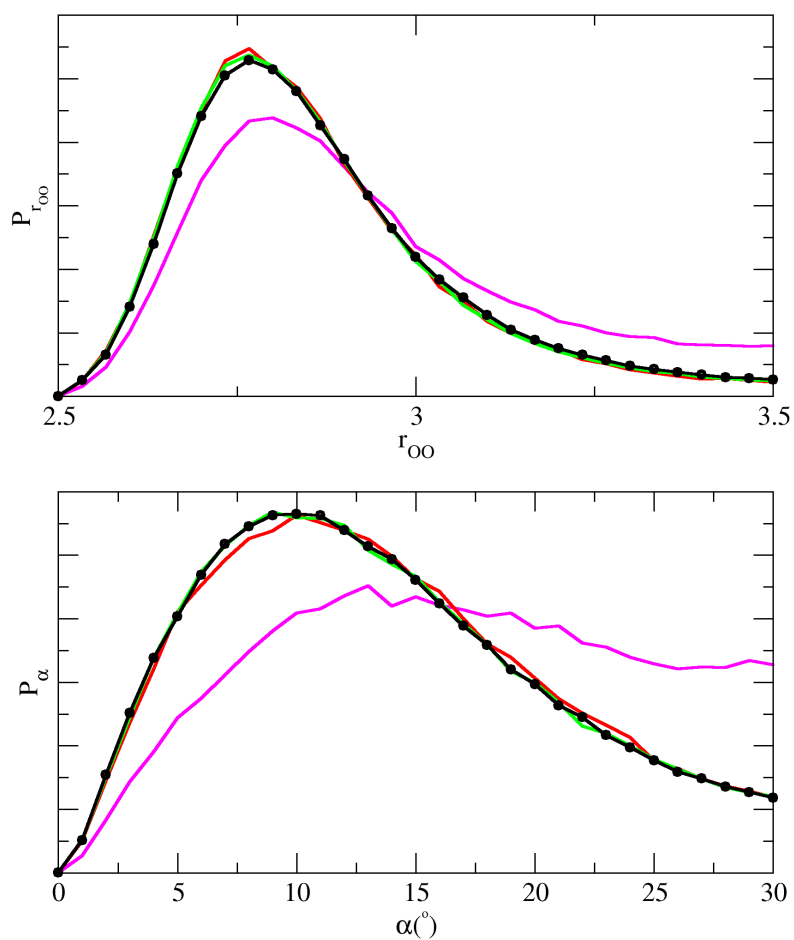


Figura 4.18: Funciones de distribución de los parámetros geométricos r_{OO} y α de las moléculas de agua de primera capa (línea roja), segunda capa (línea verde), región hidratación de los sulfonatos (línea rosa) y agua *bulk* (línea negra) del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución. Los círculos negros representan la distribución encontrada para una simulación de agua pura.

distintas capas de hidratación, indicando para cada uno de los casos el porcentaje de moléculas de cada capa que presentan este tipo de interacción.

Tabla 4.11: Número de puentes de hidrógeno entre pares de moléculas de agua de una misma o de distintas capas de hidratación. Los valores entre paréntesis indican el porcentaje de moléculas de agua de cada capa que presentan esta interacción.

Sistema	CuPc	H ₂ Pc	[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻
1 ^a capa-1 ^a capa	2.3 (100 %)	2.3 (100 %)	2.0 (100 %)
1 ^a capa-2 ^a capa	1.2 (66 %)	1.2 (70 %)	1.3 (61 %)
2 ^a capa-1 ^a capa	0.5 (26 %)	0.5 (26 %)	0.5 (18 %)
2 ^a capa-2 ^a capa	2.0 (100 %)	2.0 (100 %)	2.0 (100 %)
2 ^a capa- <i>bulk</i>	1.0 (51 %)	1.0 (51 %)	1.0 (63 %)
<i>bulk</i> -2 ^a capa	0.1 (7 %)	0.1 (7 %)	0.1 (5 %)
<i>bulk</i> - <i>bulk</i>	3.4 (100 %)	3.4 (100 %)	3.5 (100 %)

De no haber realizado el estudio entre los distintos pares de moléculas de agua, hubiésemos concluido que todas las moléculas de agua de cada capa de hidratación presentan una media de 3.5 moléculas de agua con las que forman puentes de hidrógeno. Esto es cierto para las moléculas de agua de *bulk*, resultado que compara bien con el valor de 3.5 puentes de hidrógeno calculado para una simulación de agua pura. Sin embargo, si tenemos en cuenta que del 100 % de las moléculas de agua de primera capa que están formando dos puentes de hidrógeno entre ellas sólo el 61-70 % de las mismas se encuentran formando 1.2 puentes de hidrógeno con las de segunda capa, resulta que aproximadamente el 30-39 % de las moléculas de primera capa presentan sólo dos moléculas de agua en su entorno de coordinación, mientras que el porcentaje restante alcanzarían las 3.5 moléculas de agua de media al establecer puentes de hidrógeno con las moléculas de agua de segunda capa.

En el caso de las moléculas de agua de segunda capa, tenemos un caso algo parecido, ya que si se tiene en cuenta el porcentaje de dichas moléculas que están formando puentes de hidrógeno con primera capa o *bulk*, resulta que aproximadamente sólo el 19-23 % de las moléculas de agua estarían formando únicamente dos puentes de hidrógeno, mientras que el resto de las moléculas de agua presentarán entre 2.5 y 3 moléculas de agua en su entorno de coordinación.

Estos hechos nos llevan a la conclusión que las moléculas de agua de primera y segunda capa, al no presentar ninguna distorsión de los parámetros geométricos que definen la formación de un puente de hidrógeno con respecto a los de agua pura, sí van a disponer, para un porcentaje grande de moléculas de agua de dichas capas, de dos sitios vacantes en la coordinación tetraédrica con otras moléculas de agua vecinas. En el caso de las moléculas de agua de primera capa, suponemos que los sitios vacantes deben estar orientados hacia el macrociclo al ser ésta la zona más impedida para establecer este tipo de interacciones, mientras que para las moléculas de agua de segunda capa la orientación de los sitios vacantes debe presentar una orientación al azar como consecuencia del gradiente del número de interacciones desde primera capa a *bulk*.

4.5.2. Energía de los puentes de hidrógeno

Una vez analizada y comprendida cuál es la estructura adoptada por los puentes de hidrógeno establecidos entre moléculas de una misma o de distintas capas de hidratación, podemos conocer cual es la energía promedio para cada uno de los tipos de puentes de hidrógeno encontrados (Figura 4.19).

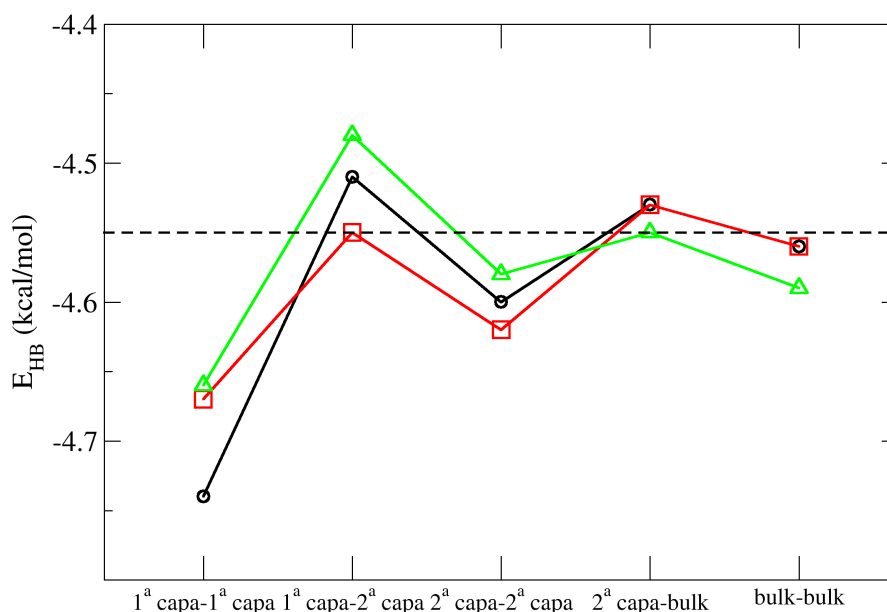


Figura 4.19: Representación de las energías promedio por puente de hidrógeno, E_{HB} en Kcal/mol, para los sistemas CuPc (círculo negro), H_2Pc (cuadrado rojo) y $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$ (triángulo verde). La gráfica incluye el valor obtenido para la simulación de agua pura (línea punteada negra).

Las energías por puente de hidrógeno aunque son del mismo orden para todos los posibles pares encontrados, nos permite establecer una clara diferencia de 0.2 kcal/mol, aproximadamente, entre los puentes de hidrógeno establecidos entre moléculas de agua de 1ª capa-1ª capa frente a la del resto de los establecidos para las restantes capas, las cuales presentan valores más próximos al calculado para la simulación de agua pura. Sin embargo, esta diferencia deja de tener significado si tenemos en cuenta que en todos los casos se obtuvo una desviación estándar de 0.1 kcal/mol.

Estos resultados son lógicos si tenemos en cuenta que la función de distribución de los parámetros geométricos analizados, r_{OO} y α , era equivalente entre las distintas capas de los tres sistemas estudiados, así como a la del agua pura. Sin

embargo, la energía promedio de las interacciones por puentes de hidrógeno de las moléculas de agua de hidratación de los grupos sulfonatos es aproximadamente -4.6 kcal/mol, a pesar de presentar funciones de distribución para ambos parámetros muy distintas a las de las distintas capas. Este hecho está de acuerdo con los resultados obtenidos en trabajos previos,^{53,54} los cuales indican cómo la energía de interacción por puente de hidrógeno no varía en un rango amplio de valores de los parámetros geométricos utilizados para la definición del mismo.

4.5.3. Tiempo de vida de los puentes de hidrógeno

Atendiendo a la continuidad del puente de hidrógeno, existe la posibilidad de que un puente de hidrógeno que se rompe, posteriormente se vuelva a formar y, por tanto, la posibilidad de tratarlo como el mismo puente de hidrógeno o como uno nuevo. De ahí que sea posible calcular el tiempo de vida de los puentes de hidrógeno de dos formas:

- Dependiente de la historia

En este caso se considera que el puente de hidrógeno debe ser continuo, de modo que el tiempo de vida se computa a través de la función de distribución $P(t)$ de los tiempos de vida de todos los puentes de hidrógeno detectados en el intervalo de tiempo t . El hecho de que la probabilidad de ruptura de un puente de hidrógeno sea constante e independiente de la historia del enlace hace que la función $P(t)$ decaiga como una exponencial.⁵⁵ De forma que la distribución de tiempos de vida puede ser expresada como una función de autocorrelación (Ecuación 4.14).

$$C(t) = 1 - \int_0^t P(\tau) d\tau \quad (4.14)$$

Así, el tiempo de vida global, τ , puede ser calculado a partir de la integral de la Ecuación 4.14.

$$\tau = \int_0^\infty C(t) dt \quad (4.15)$$

Debido al uso de un determinado *timestep* durante el desarrollo de una simulación de Dinámica Molecular, $P(t)$ y τ dependen del *timestep* utilizado y de la frecuencia de salvado, con lo cual para poder estimar el tiempo de vida real de los puentes de hidrógeno continuos se deberían extrapolar los tiempos de vida para un $\Delta(t) = 0$. Esto conlleva a que el computo de los tiempos de vida de los puentes de hidrógeno continuos sea considerado impracticable.

- Independiente de la historia

En este caso se tiene en cuenta que los puentes de hidrógeno se pueden romper y volver a formar, de forma que el tiempo de vida de los mismos puede ser analizada definiendo una función $h(t)$, la cual tendrá un valor igual a 1 cuando el puente de hidrógeno esté presente en el tiempo t y 0 en

los demás casos. Siguiendo la terminología de Luzar,⁵⁶ es posible establecer una función de autocorrelación del operador $h(t)$ independiente del *timestep* utilizado y de la frecuencia de salvado (Ecuación 4.16) y que dará cuenta del tiempo de relajación estructural de los puentes de hidrógeno.

$$C(t) = \frac{\langle h(0)h(t) \rangle}{\langle h \rangle} \quad (4.16)$$

Siguiendo el método de cálculo independiente de la historia hemos calculado el tiempo de vida de los puentes de hidrógeno para cada una de las capas y regiones definidas para los tres sistemas estudiados. La Figura 4.20 recoge la función de autocorrelación promedio obtenida para los puentes de hidrógeno establecidos entre moléculas de agua de una misma o de distinta capa de hidratación del complejo CuPc en disolución. La ventana de tiempo utilizada para computar las funciones de autocorrelación fue de 100 ps, tiempo que permitió observar el total decaimiento de cada una de estas funciones.

Las funciones de correlación muestran un decaimiento exponencial, de forma que las mismas podrían aproximarse a una función exponencial simple (Ecuación 4.17).

$$C(t) \approx e^{-t/\tau} \quad (4.17)$$

Siendo τ el tiempo de vida de puente de hidrógeno. El mismo comportamiento fue el observado para las funciones de autocorrelación obtenidas para la ftalocianina libre (H_2Pc) y el derivado del CuPc ($[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$) en disolución.

La Tabla 4.12 recoge los tiempos de vida de los puentes de hidrógeno establecidos entre moléculas de agua de misma y de distintas capas de hidratación de los tres complejos en disolución, calculados a partir de la integral de la Ecuación 4.17.

Tabla 4.12: Tiempos de vida de puentes de hidrógeno, τ_{HB} (ps), para pares de moléculas de agua de una misma o de distintas capas de hidratación de los complejos CuPc, H_2Pc y $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$ en medio acuoso. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar del resultado calculado a partir de las 90 ventanas de 100 ps.

Sistema	CuPc	H_2Pc	$[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$
1ª capa-1ª capa	14.0 (0.7)	12.4 (0.5)	16.9 (1.1)
1ª capa-2ª capa	3.4 (0.2)	2.9 (0.1)	3.7 (0.1)
2ª capa-2ª capa	3.9 (0.1)	3.7 (0.2)	3.9 (0.1)
2ª capa-bulk	2.2 (0.1)	2.1 (0.1)	2.5 (0.1)
bulk-bulk	4.5 (0.1)	4.5 (0.1)	4.6 (0.1)

La comparación de los tiempos de vida de los puentes de hidrógeno para las moléculas de agua de 1ª capa-1ª capa de los tres compuestos es coherente con los resultados dinámicos obtenidos para los tiempos de reorientación y los coeficientes de autodifusión analizados en los apartados anteriores. Comprobamos, de nuevo como las moléculas de agua de primera capa presentan una dinámica más lenta que las de segunda capa, las cuales presentan tiempos de vida de puentes

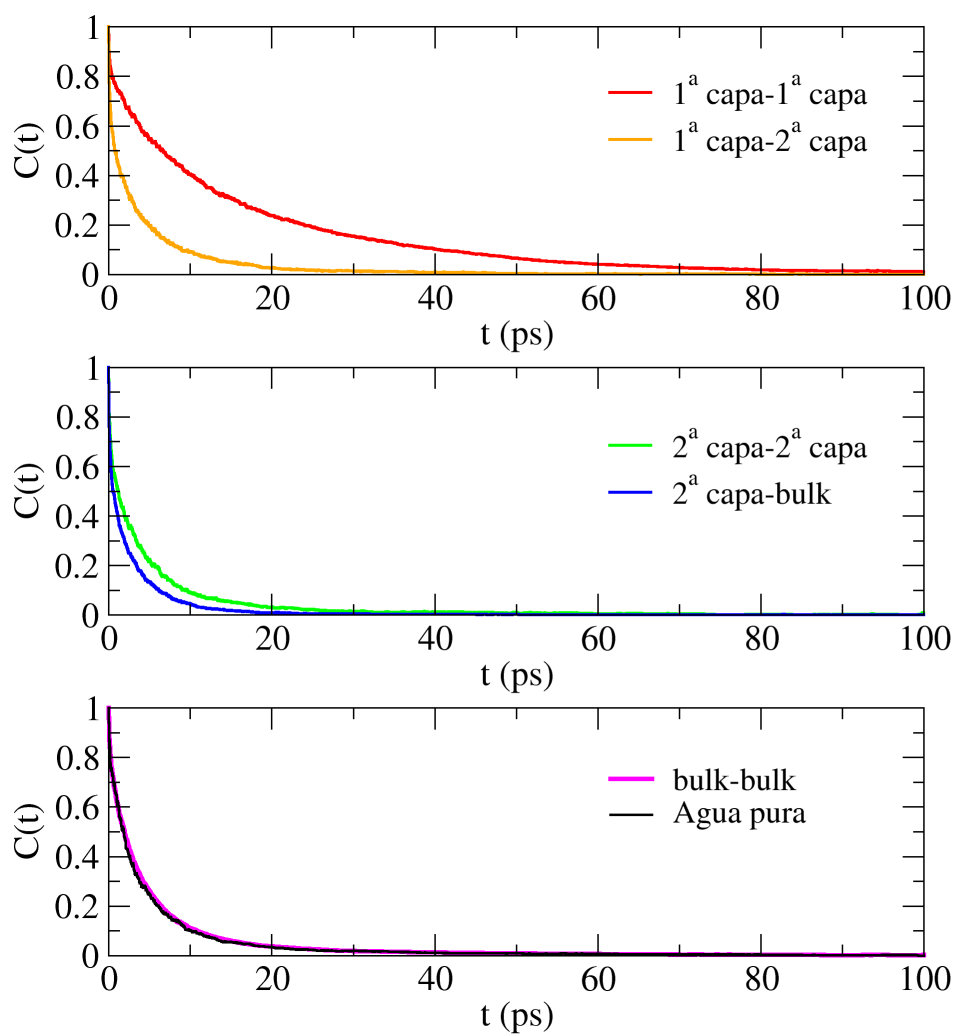


Figura 4.20: Representación de las funciones de autocorrelación, $C(t)$, para los puentes de hidrógeno entre moléculas de agua de 1^acapa-1^a capa (línea roja), 1^a capa-2^a capa (línea naranja), 2^a capa-2^a capa (línea verde), 2^a capa-bulk (línea azul) y bulk-bulk (línea rosa) del complejo CuPc en disolución. La gráfica inferior incluye la función de autocorrelación calculada para una simulación de agua pura (línea negra).

de hidrógeno inferiores a los de agua *bulk*. Sin embargo, como se observa en la Figura 4.20, los puentes de hidrógeno establecidos entre las moléculas de agua del *bulk* presenta un mismo decaimiento que las de agua pura, cuyo tiempo de vida es de 4.4 ps. Estos resultados contrastan bastante bien con los calculados para el modelo de agua SPC⁵⁷ y TIP4P⁵⁸, cuyos valores son 5.0 y 4.93 ps respectivamente.

Por lo tanto, no se observa un decrecimiento constante en el tiempo de vida de los puentes de hidrógeno al pasar de primera capa a *bulk* como sí se ha observado en las propiedades dinámicas estudiadas para las moléculas de agua individuales, sino que en la capa intermedia entre la más próxima al soluto y la más alejada al mismo esta propiedad alcanza un valor mínimo.

Este mismo comportamiento es el observado para los tiempos de vida de los puentes de hidrógeno establecidos entre moléculas de agua de distintas capas, las cuales representan a su vez un mínimo entre ambas capas. Por tanto, la representación de los valores de esta propiedad en función de la distancia al soluto describe una función con dos mínimos, uno local y otro absoluto (Figura 4.21).

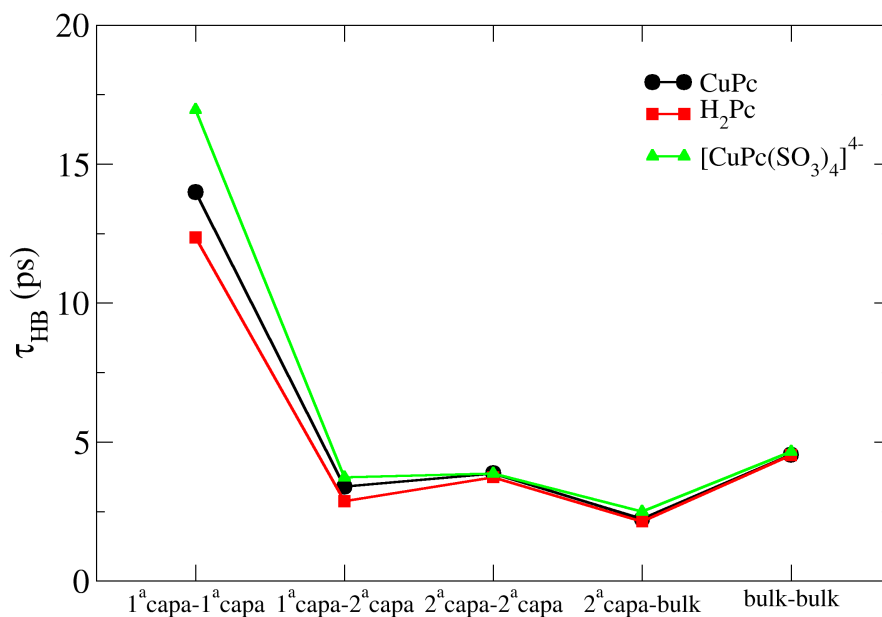


Figura 4.21: Representación de los tiempos de vida por puente de hidrógeno, τ_{HB} en ps, para los sistemas CuPc (círculo negro), H₂Pc (cuadrado rojo) y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (triángulo verde).

En el caso de 1^a capa -2^a capa, este hecho podría explicarse sobre la base de las diferencias encontradas en la capacidad de autodifusión de las moléculas de agua de primera capa en las tres direcciones del espacio, de forma que los puentes de hidrógeno establecidos entre ambas capas tenderían a romperse antes debido a la dificultad de las moléculas de primera capa a difundir en la dirección *z*. Para el caso de 2^a capa-*bulk* la explicación se encuentra en la proximidad del coeficiente de difusión absoluto al del agua *bulk* lo cual provoca un intercambio constante de las moléculas de segunda capa a *bulk* y viceversa.

Una vez examinados los tiempos de vida en las distintas capas y entre las mismas, se calculó el tiempo de vida de los puentes de hidrógeno para las distintas regiones definidas dentro de la primera capa de los tres sistemas con el objeto de conocer si existen, también, diferencias de esta propiedad para las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica e hidrofílica.

Al igual que procedimos para calcular las funciones de autocorrelación de las distintas capas, tomamos ventanas de 100 ps tanto para la región axial como para la anular (Figura 4.22). En el caso de la región axial, el bajo número de moléculas encontradas en dicha región da lugar a que la función de autocorrelación para dicha región presente grandes fluctuaciones, con lo cual obtamos por disminuir el tamaño de ventana a 50 ps con lo cual podíamos doblar la estadística y obtener una función de autocorrelación más limpia. El único inconveniente de esta solución es que el nuevo tamaño de ventana no permite observar el decaimiento total de la función, con lo cual tuvo que ser ajustada a una función exponencial que permitiera posteriormente calcular el tiempo de vida a partir de su integral.

Las funciones de autocorrelación para los sistemas H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ presentan el mismo comportamiento con lo cual se aplicó el mismo procedimiento. Los tiempos de vida obtenidos para la región axial y anular de los tres sistemas quedan recogidos en la Tabla 4.13.

Tabla 4.13: Tiempos de vida de puentes de hidrógeno, τ_{HB} (ps), para pares de moléculas de agua de la región axial y anular de la primera capa de hidratación de los complejos CuPc, H₂Pc y [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ en medio acuoso. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

Sistema	Región axial	Región anular
CuPc	22 (4)	11.3 (0.6)
H ₂ Pc	7 (4)	12.8 (0.6)
[CuPc(SO ₃) ₄] ⁴⁻	25 (5)	11.7 (0.8)

Los resultados para la región axial al estar presente el ion Cu(II) aumentan el tiempo de vida de los puentes de hidrógeno de las moléculas siguiendo la misma tendencia observada para las propiedades dinámicas estudiadas para las moléculas individuales. Por tanto, las moléculas de agua de hidratación hidrofílica presentan tiempos de relajación estructural para los *clusters* de agua un orden mayor a los de agua pura. En el caso de las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica también es posible observar un aumento del tiempo de vida para los puentes de hidrógeno que establecen entre ellas con respecto a los de agua *bulk*.

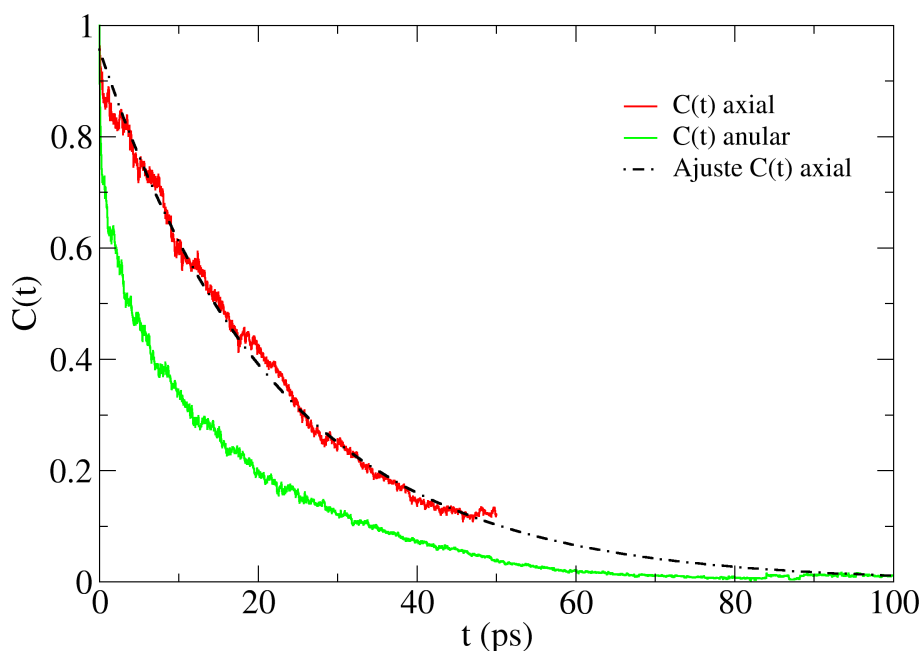


Figura 4.22: Representación de las funciones de autocorrelación, $C(t)$, para los puentes de hidrógeno entre moléculas de agua de la región axial (línea roja) y de la región anular (línea verde) del complejo CuPc en disolución. La gráfica incluye la función de autocorrelación ajustada para la región axial (línea negra punteada).

Con objeto de conocer de que orden son los tiempos de vida de los puentes de hidrógeno de la región axial con respecto a los puentes de hidrógeno establecidos entre los átomos de oxígeno de los grupos SO_3^- y las moléculas de agua de su capa de hidratación, hemos computado la función de autocorrelación para este tipo de puente de hidrógeno (Figura 4.23).

En este caso fue necesario ajustar una función exponencial con objeto de observar el total decaimiento de la función de correlación calculada hasta 200 ps. La integral de esta función nos indica que este tipo de puentes de hidrógeno presentan un tiempo de vida de 26 ps con una desviación estándar de 5 ps. Esto nos indica que los tiempos de vida entre las moléculas de carácter hidrofílico son del mismo orden que los puentes de hidrógeno establecidos con grupos iónicos, lo que da cuenta del efecto que provoca en la dinámica agua-agua la presencia de un soluto polar.

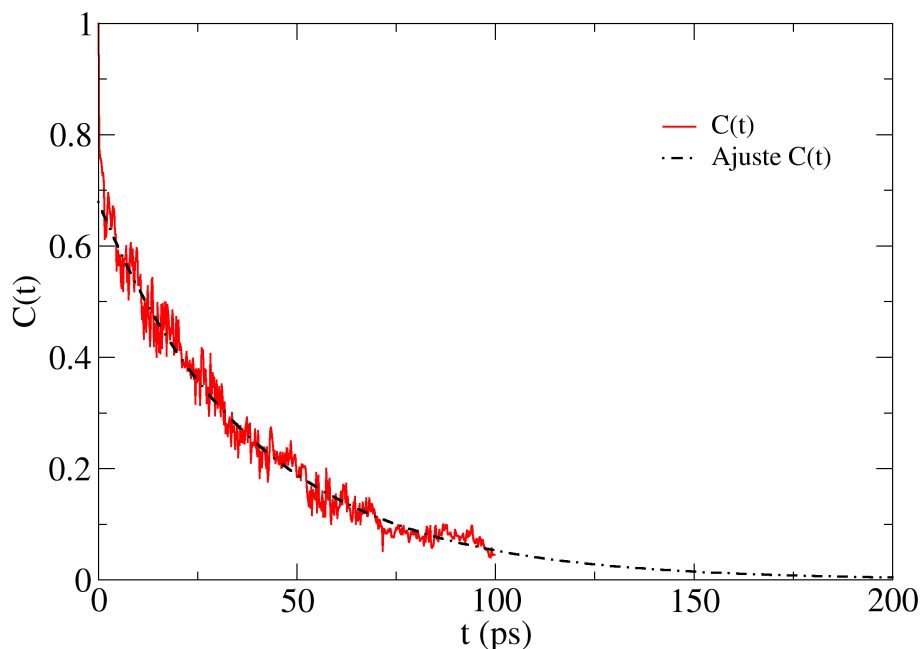


Figura 4.23: Representación de la función de autocorrelación, $C(t)$, para los puentes de hidrógeno establecidos entre el átomo de oxígeno de los grupos SO_3^- y las moléculas de agua su capa de hidratación (línea roja) del complejo $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución. La gráfica incluye la función de autocorrelación ajustada (línea negra punteada).

4.6. Conclusiones

Hemos realizado un estudio detallado de la estructura y dinámica del agua en entornos de hidratación hidrofílica e hidrofóbica gracias a haber encontrado un modelo esférico que nos permitiera estudiar las propiedades de las moléculas de agua pertenecientes a diferentes capas de hidratación de los sistemas CuPc, H_2Pc y $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ en disolución acuosa.

En cuanto al estudio estructural hemos comprobado, en relación a la distribución de la orientación de las moléculas de agua, que el macrociclo de ftalocianina, Pc^{2-} , no impone una reestructuración de las moléculas de agua ni siquiera en la primera capa de hidratación. Sólo es posible encontrar una clara orientación paralela al plano molecular en la región axial cuando es introducido el ion metálico Cu(II), al igual que ocurre con las regiones ecuatoriales cuando son introducidos los grupos sulfonatos SO_3^- , los cuales son capaces también de reorientar a las moléculas de agua de su capa de hidratación. Por tanto, las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica no sufren cambio estructural con respecto a las moléculas

de agua pura frente a las moléculas de agua de hidratación hidrofílica que son reorientadas dependiendo del tipo de interacción más favorable con el soluto.

Las diferencias más notables entre las distintas capas de hidratación y, sobre todo, entre la región axial y anular de primera capa las encontramos en el análisis dinámico realizado. Los tiempos de residencia nos marcaron la primera diferencia encontrada entre la primera y segunda capa de hidratación de los tres complejos, puesto que los tiempos de residencia obtenidos para primera capa duplicaban los de segunda capa, siendo los primeros de 30 ps para $t^* = 2$ aproximadamente. Pero el hecho más significativo en el estudio de los tiempos de residencia lo encontramos en la comparación entre la región axial y anular de primera capa, ya que el valor de 9.4 ps encontrado en una sección de la región anular con mismo espacio que la región axial nos puso de manifiesto que debían existir razones relacionadas con propiedades dinámicas de difusión y rotación del agua que explicaran la inmovilización de las moléculas de agua de hidratación hidrofóbica.

Este apriorismo ha sido confirmado con el análisis de coeficientes de autodifusión y tiempos de reorientación llevados a cabo. Por un lado, se ha comprobado como las moléculas de agua de la primera capa de hidratación presentaban coeficientes de autodifusión tres veces más pequeños que los de agua pura y tiempos de reorientación dos veces más grande que los de agua pura, y por otro lado que no todas las moléculas de agua de primera capa contribuyen igualmente a estos resultados. Las moléculas de agua de la región axial presentan coeficientes de autodifusión globales dos veces más pequeños de las de la región anular y anisotropía en las tres direcciones del espacio presentando valores, prácticamente, nulos para la componente z . De la misma forma que los tiempos de reorientación, los cuales son dos veces superiores para la región axial frente a la anular. En el análisis de estas dos propiedades, se ha comprobado que la región axial presenta resultados del mismo orden que los de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los sulfonatos.

Además del comportamiento estructural y dinámico de las moléculas de agua individuales, hemos realizado un estudio del comportamiento agua-agua a través de los puentes de hidrógeno. Los resultados estructurales nos demuestran que los *clusters* de agua no ven alterada la distribución de los parámetros geométricos que los definen con respecto a los de agua pura. En cuanto al número de puentes de hidrógeno establecidos por una misma molécula de agua, el estudio realizado entre pares de moléculas de agua de una misma y de distintas capas de hidratación nos permitió conocer que aproximadamente el 30 % de las moléculas de agua de primera capa presentan únicamente dos moléculas de agua con las que interaccionan por puente de hidrógeno, mientras que el resto alcanzan las 3.5 moléculas de agua de media. Energéticamente, sólo se encontraron diferencias de 0.2 kcal/mol entre los puentes de hidrógeno de 1ª capa-1ª capa con la del resto de tipos de puentes de hidrógeno analizados.

Las diferencias más notables las hemos encontrado en el comportamiento dinámico agua-agua. Los tiempos de vida calculados muestran como los puentes de hidrógeno formado entre moléculas de agua de 1ª capa-1ª capa son cuatro veces superiores a los de agua pura, mientras que los puentes de hidrógeno establecidos entre moléculas de agua de dos capas distintas (1ª capa-2ª capa y 2ª capa-*bulk*) representan los valores mínimos para esta propiedad, no pudiéndose observar un decrecimiento lineal al pasar de primera capa a *bulk*. Al igual que

en otras propiedades, los tiempos de vida de puentes de hidrógeno alcanzan su valor máximo para los formados entre moléculas de agua de la región axial, que doblan en magnitud a los de la región anular y son del mismo orden que los de la región de hidratación de los sulfonatos.

A la vista de los resultados obtenidos para las moléculas de agua de la región anular de carácter hidrofóbico podemos afirmar que este tipo de moléculas de agua está de acuerdo con el modelo *iceberg* de Frank y Evans, puesto que en las capas más próximas a los complejos las moléculas de agua aunque no presentan cambios estructurales de las moléculas individuales ni en su interacción agua-agua ven comprometidas su dinámica de traslación y rotación disminuyendo el desorden que conlleva la dinámica del agua pura.

4.7. Bibliografía

1. Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 521.
2. Chandler, D. *Nature* **2005**, *437*, 640.
3. Murphy, K. P.; Privalov, P. L.; Gill, S. J. *Science* **1990**, *247*, 559.
4. Widom, B.; Bhimalapuram, P.; Koga, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 3085.
5. Lee, B.; Graziano, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5163.
6. Hummer, G.; Garde, S.; Garcia, A. E.; Pohorille, A.; Pratt, L. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 8951.
7. Pal, S. K.; Zewail, A. H. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2099.
8. Chau, P. L. *Mol. Phys.* **2003**, *101*, 3121.
9. Frank, H. S.; Evans, M. W. *J. Chem. Phys.* **1945**, *13*, 507.
10. Buchanan, P.; Aldiwan, N.; Soper, A. K.; Creek, J. L.; Koh, C. A. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *415*, 89.
11. Turner, J.; Soper, A. K. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 6116.
12. Haselmaier, R.; Holz, M.; Marbach, W.; Weingartner, H. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2243.
13. Ishihara, Y.; Okouchi, S.; Uedaria, H. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93*, 3337.
14. Kaatze, U.; Gerke, H.; Pottel, R. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5464.
15. Wachter, W.; Buchner, R.; Hefter, G. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5147.
16. Rezus, Y. L. A.; Bakker, H. J. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*, 148301.
17. Bakulin, A. A.; Liang, C.; La Cour Jansen, T.; Wiersma, D. A.; Bakker, H. J.; Pshenichnikov, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1229.
18. Pangali, C.; Rao, M.; Berne, B. J. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 2975.

19. Jorgensen, W. L. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 5757.
20. Sciortino, F.; Geiger, A.; Stanley, H. E. *Nature (London)* **1991**, 354, 218.
21. Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *Angew. Chem. Intl. Edn. Engl.* **1993**, 32, 1545.
22. Okazaki, S.; Nakanishi, K.; Touhara, H.; Adachi, Y. *J. Chem. Phys.* **1980**, 71, 2421.
23. Okazaki, S.; Nakanishi, K.; Touhara, H.; Adachi, Y. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 4253, erratum.
24. Okazaki, S.; Nakanishi, K.; Touhara, H.; Watanabe, N.; Adachi, Y. *J. Chem. Phys.* **1981**, 74, 5863.
25. Chau, P. L.; Forester, T. R.; Smith, W. *Mol. Phys.* **1996**, 89, 1033.
26. Lee, C. Y.; McCammon, J. A.; Rossky, P. J. *J. Chem. Phys.* **1984**, 80, 4448.
27. Lee, S. H.; Rossky, P. J. *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 3334.
28. Stillinger, F. H. *J. Solution Chem.* **1973**, 2, 141.
29. Wallqvist, A.; Berne, B. J. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 2885.
30. Stone, M. T.; In't Veld, P. J.; Lu, Y.; Sánchez, I. C. *Mol. Phys.* **2002**, 100, 2773.
31. Karim, O. A.; Haymet, A. D. J. *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 6889.
32. Hayward, J. A.; Haymet, A. D. J. *J. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 3712.
33. Impey, R. W.; Madden, P. A.; McDonald, I. R. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 5071.
34. Garcia, A. E.; Stiller, L. J. *Comput. Chem.* **1993**, 14, 1396.
35. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford: Clarendon Press., 1989.
36. van der Spoel, D.; van Maaren, P. J.; Berendsen, H. J. C. *J. Chem. Phys.* **1998**, 108, 10220.
37. Ohtaki, H.; Radnai, T. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1157.
38. Rezus, Y. L. A.; Bakker, H. J. *Chem. Phys.* **2008**, 350, 87.
39. Bakker, H. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1456.
40. Maden, P.; Kivelson, D. *Adv. Chem. Phys.* **1984**, 56, 467.
41. Lankhorst, D.; Schrieffer, J.; Leyte, J. C. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1982**, 86, 215.
42. Eisenberg, D.; Kauzmann, W. *The Structure and Properties of Water*; Oxford University Press, New York, 1969.
43. Angell, C. A. *Water: A Comprehensive Treatise*; Plenum Press, New York, 1981.

44. Debenedetti, P. G. *Metastable Liquids*; Princeton University Press, Princeton, 1996.
45. Mishima, O.; Stanley, H. E. *Nature* **1998**, 396, 329.
46. Luzar, A.; Chandler, D. *Nature* **1996**, 379, 55.
47. Luzar, A.; Chandler, D. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 76, 928.
48. Sciortino, F.; Fornili, S. L. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2786.
49. Linse, P. *J. Chem. Phys.* **1987**, 86, 4177.
50. Benjamin, I. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 1432.
51. Michael, D.; Benjamin, I. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 1530.
52. Chang, T. M.; Dang, L. X. *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 6772.
53. Donohue, J. *Science* **1969**, 166, 1000.
54. Goel, A.; Murphy, A. S. N.; Rao, C. N. *J. Chem. Soc.(London)* **1971**, 190.
55. Starr, F. W.; Nielsen, J. K.; Stanley, H. E. *Phys. Rev. E* **2000**, 62, 579.
56. Luzar, A. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 10663.
57. Benjamin, I. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 13711.
58. Liu, P.; Harder, E.; Berne, B. J. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 2949.

Dinámica Molecular *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución

5.1. Introducción

La estabilidad del complejo bis-etilendiamina de cobre, $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, ha sido objeto de estudio al ser un buen ejemplo del *efecto quelato* en complejos aminados. Bjerrum fue quien comparó, por primera vez en 1941, la estabilidad de los complejos etilendiamina con la de los complejos de amonio.¹ Sin embargo, los resultados de entalpía de formación obtenidos por Bjerrum no fueron concluyentes como consecuencia de la falta de datos de la estructura de los complejos estudiados.

Posteriormente, aparecieron otros trabajos^{2,3} con resultados entálpicos y entrópicos del proceso quelatante de complejos aminados. Pero no fue hasta 1955, cuando Cotton y Harris⁴ determinaron que el origen del *efecto quelato* se debía fundamentalmente a las diferencias de entropía en el proceso de formación del del complejo.

Más allá del interés del estudio del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ por su *efecto quelato*, la formación de este complejo dió lugar a la aparición de un nuevo método espectrofotométrico para la determinación de Cu(II) como elemento traza que eliminaba los problemas de intensidad del color, volatilidad e interferencia con otros metales que presentaban otros complejos aminados.⁵

En cuanto a la estructura del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, los resultados experimentales obtenidos en 1983 mediante EXAFS y difracción de rayos X por Sano⁶ y Ohtaki,⁷ respectivamente, difieren básicamente en la simetría del mismo. Así, más allá de la diferencia en la distancia de coordinación Cu-N encontrada en ambos estudios espectroscópicos, 2.03 frente a 1.93 Å, Sano describe la simetría del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ como plano-cuadrada, mientras que Ohtaki, basándose en el efecto Jahn-Teller, se refiere al mismo como un complejo octaédrico distor-

sionado pues encuentra dos moléculas de agua coordinadas axialmente al átomo de cobre a una distancia mayor, 2.92 Å, que la de los átomos de nitrógeno de los ligando etilendiamina coordinados ecuatorialmente.

Posteriormente, con el objeto de dar luz a esta disyuntiva, otros investigadores han obtenido el espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución, llegando a partir de su análisis estructural a conclusiones muy diferentes, puesto que, Inada y col.⁸ en 1993 proponen que el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ debía describirse como un complejo octaédrico distorsionado ya que las dos moléculas de agua axiales presentaban 2.36 Å de distancia de coordinación al átomo de cobre, la cual al ser más pequeña que la obtenida por Ohtaki reafirmaba la coordinación octaédrica distorsionada del complejo, mientras que Carrera y col.⁹ concluyen que las moléculas de agua se sitúan a una distancia superior, 3.4 Å, lo que lleva a considerar al $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ como un complejo plano-cuadrado, con una hidratación axial marginal.

Los resultados contradictorios encontrados en relación a la simetría del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución a partir del espectro EXAFS experimental nos llevan a plantearnos la necesidad de un estudio teórico del complejo que pueda ayudar a entender las interpretaciones realizadas por los distintos autores.

El reducido tamaño del sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, frente al CuPc estudiado en los capítulos anteriores, hace que sea posible realizar un estudio en fase gas y en disolución del mismo a través de Dinámica Molecular *ab initio*. En este caso, el ion Cu(II) presenta una única capa de coordinación formada por cuatro átomos de N y cuatro átomos de C, dando lugar a una simetría D_2 como consecuencia de la salida fuera del plano, definido por el Cu y los cuatro átomos de N, de los grupos CH_2 (Figura 5.1).

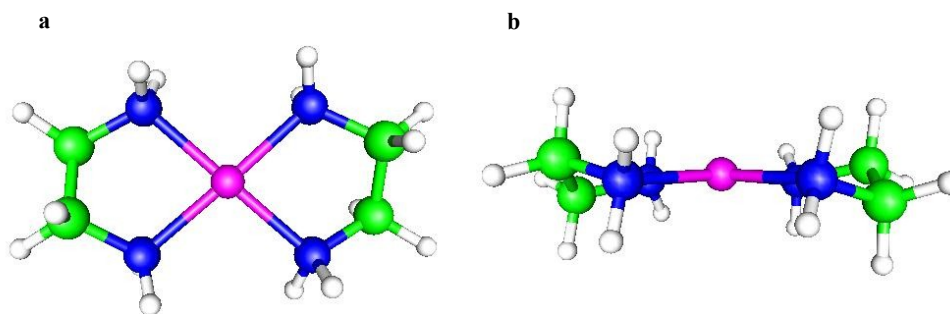


Figura 5.1: Estructura del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$. (a) Perspectiva axial y (b) Perspectiva ecuatorial.

El método de Dinámica Molecular *ab initio* nos permite obtener los primeros resultados dinámicos del complejo, para el cual no existe un potencial de interacción desarrollado.

Para ello utilizaremos el programa CASTEP^{10,11}, cuya implementación actual del método se basa en la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), el cual extiende

la función de densidad electrónica sobre todo el sistema aplicando el teorema de Bloch's utilizando ondas planas (*plane waves*, p.w.).

En el uso de ondas planas, un aspecto fundamental, antes de realizar ningún estudio dinámico del sistema, es elegir la energía de corte E_{corte} , puesto que truncar el conjunto de funciones de onda plana a un número finito de éstas dará lugar a un error en el cálculo de la energía del sistema.

La energía de corte del sistema depende únicamente de los tipos de átomos que lo constituyen, por lo que se realizaron calculos puntuales de la energía del complejo utilizando el funcional de gradiente generalizado Perdew-Buker-Ernzerhof, PBE,^{12,13} a distintos valores de energía de corte. Para cada uno de estos cálculos puntuales fue calculado el error de convergencia de energía teniendo en cuenta la energía del primer y último paso del ciclo SCF.

La Figura 5.2 representa el error de convergencia de la energía del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ con la energía de corte utilizada.

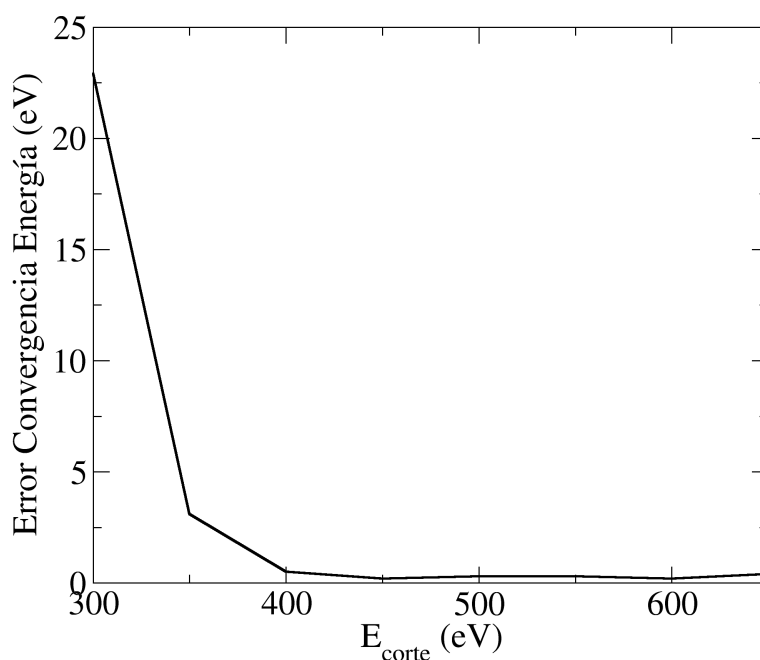


Figura 5.2: Representación del error de convergencia de la energía del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ con la energía de corte utilizada.

Como se puede observar en la Figura 5.2 a partir de una energía de 400 eV el error de convergencia alcanza un valor mínimo asintótico con lo cual será una energía de corte superior a este valor el que se tendrá que utilizar para llevar a cabo las simulaciones.

En principio, se puede disminuir este error incrementando el valor de E_{corte} , pero hay que tener en cuenta que el número de ondas planas no cambia de forma continua con la energía de corte. En general, las discontinuidades para una E_{corte} aparecen para diferentes números de puntos de red k . Este problema puede solucionarse usando un conjunto de puntos k condensados, de forma que se disminuye el conjunto de funciones de ondas planas asociadas.

5.2. Simulaciones realizadas

Se llevaron a cabo, tanto simulaciones en fase gas como en disolución del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ utilizando dos funcionales de densidad. Por un lado, se utilizó el funcional de gradiente generalizado PBE,^{12,13} mientras que por otro se realizaron dinámicas equivalentes usando el funcional PBE con dispersión recientemente propuesto por Tkatchenko y Scheffler, conocido como PBE-D(TS),^{11,14,15} el cual a partir de aquí denominaremos simplemente PBE-D.

El funcional PBE-D mejora la descripción de las interacciones de van der Waals añadiendo un término corrector de energía que tiene en cuenta la dispersión. Se ha demostrado que esta corrección es de gran utilidad en la correcta descripción de la estructura molecular de complejos metálicos.¹⁶⁻²¹

La Tabla 5.1 recoge los detalles de funcional, temperatura, tamaño de caja y tiempo de simulación de los distintos sistemas simulados.

Tabla 5.1: Detalles del funcional, temperatura, tamaño de caja y tiempo de simulación de los sistemas simulados.

Sistema	Funcional	T (K)	L_{caja} (Å)	t_{sim} (ps)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	PBE	350	13.93	35
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	PBE-D	300	13.93	31
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	PBE	350	13.0	27
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	PBE-D	300	13.0	22.5
80 H ₂ O	PBE	350	13.83	23
80 H ₂ O	PBE-D	300	13.58	37

Como ya ha sido demostrado en trabajos previos la temperatura es un parámetro decisivo según el funcional utilizado en simulaciones de dinámica molecular *ab initio*.²² Así, en el caso del funcional PBE fue necesario utilizar una temperatura superior a la temperatura ambiente como consecuencia de la sobreestructuración y el bajo coeficiente de difusión mostrados por las moléculas de agua de simulaciones de agua pura a 300 K utilizando dicho funcional.²³

En concreto, las simulaciones con el funcional PBE fueron llevadas a cabo a 350 K, puesto que a esta temperatura las propiedades dinámicas de las moléculas de agua utilizando el funcional PBE son más parecidas a la del agua líquida.²⁴

En todas las simulaciones, tanto con el funcional PBE como PBE-D, se utilizaron los pseudopotenciales *ultrasoft* de Vanderbilt,²⁵⁻²⁷ tomando como energía de corte 410 eV.

Las simulaciones se llevaron a cabo bajo el colectivo NVT utilizando el termostato Hoover-Langevin propuesto por Leimkuhler,²⁸ el cual combina la precisión

del termostato de Nosé-Hoover y la ergodicidad de la dinámica Langevin, siendo necesario acoplar en la etapa inicial de equilibrado de cada sistema, 1 ps, el barostato de Berendsen.

El tamaño de paso de las simulaciones fue de 0.5 fs, almacenando cada una de las estructuras de la simulación hasta completar los correspondientes tiempos de simulación de cada sistema.

Las simulaciones se realizaron bajo condiciones periódicas de contorno utilizando una caja cúbica, aplicando el vector unidad $\{1\ 1\ 1\}$ para el cálculo de los puntos de red definidos por el grid Monkhorst-Pack. En el caso de las simulaciones del complejo en disolución, $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80\text{H}_2\text{O}$, el lado de la caja para ambos funcionales, 13.93 Å, fue calculado con objeto de mantener la densidad experimental 0.997 g/cm^3 , mientras que en las simulaciones de agua pura el lado de la caja utilizado para el funcional PBE y PBE-D difiere, 13.83 y 13.58 Å respectivamente, ya que fueron determinados a partir de los volúmenes de equilibrio obtenidos de las simulaciones del sistema realizadas bajo el colectivo NPT con ambos funcionales.

5.3. Cálculo de energía de hidratación

Para obtener la energía de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución se calculó la diferencia entre la energía de interacción promedio de la simulación $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 H_2O utilizando el funcional PBE y PBE-D, la correspondiente a la simulación de agua pura y la del soluto en fase gas (Ecuación 5.1).

$$\Delta E_{\text{hid}} = \langle E_{\text{soluta}+\text{disolvente}} \rangle - \langle E_{\text{disolvente}} \rangle - \langle E_{\text{soluta}} \rangle \quad (5.1)$$

Los valores de energía de hidratación obtenidos para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D se recogen en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2: Energía de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 moléculas de agua utilizando el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

Funcional	ΔE_{hyd} (kcal/mol)
PBE	-216 (25)
PBE-D	-223 (16)

Los valores de energía de hidratación obtenidos para las dinámicas utilizando los funcionales PBE y PBE-D son muy próximos entre sí lo que da cuenta de la poca sensibilidad del funcional seleccionado en cuanto al cálculo de la energía de hidratación del sistema.

5.4. Análisis estructural de la capa de hidratación del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución

5.4.1. Hidratación axial

El estudio de la estructura de hidratación axial del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ se realizará en base a las funciones de distribución radial Cu-O y Cu-H de las trayectorias *ab initio* utilizando el funcional PBE y PBE-D (Figuras 5.3 y 5.4).

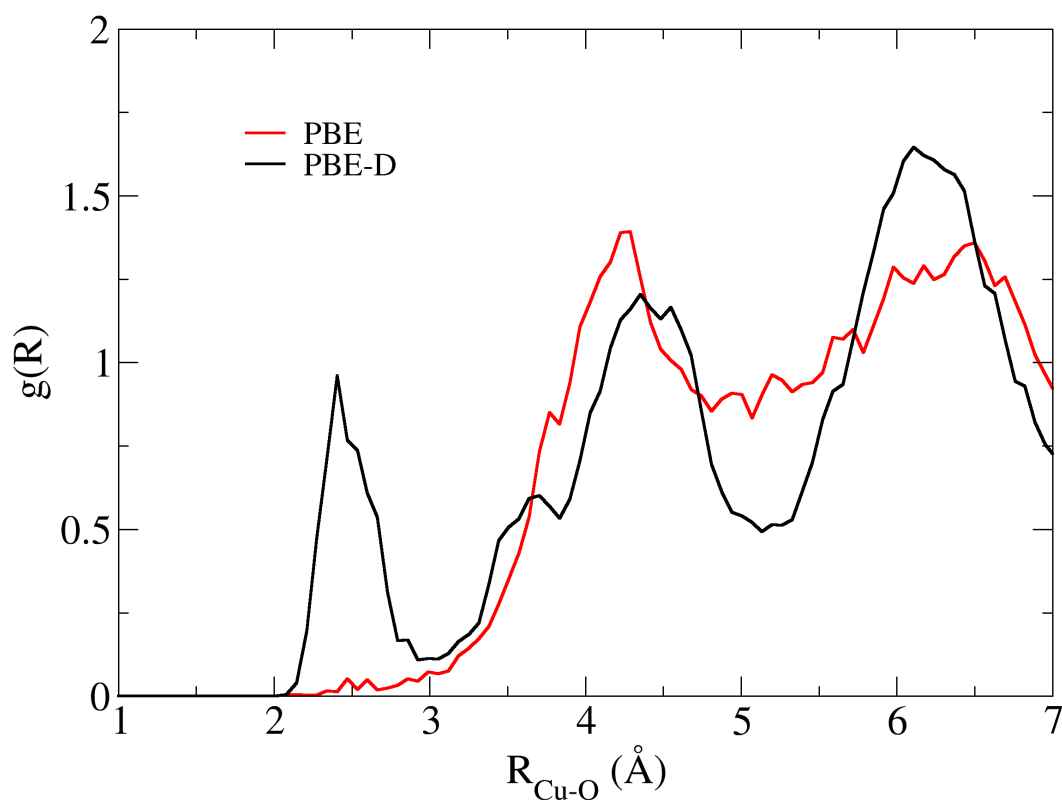


Figura 5.3: Función de distribución radial Cu-O del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.

La principal diferencia entre las RDFs Cu-O y Cu-H obtenidas de las simulaciones con el funcional PBE y PBE-D la encontramos en la desaparición del primer máximo en las funciones de distribución Cu-O y Cu-H para la trayectoria sin dispersión.

El primer máximo en la RDF Cu-O de la trayectoria con dispersión, PBE-D, a

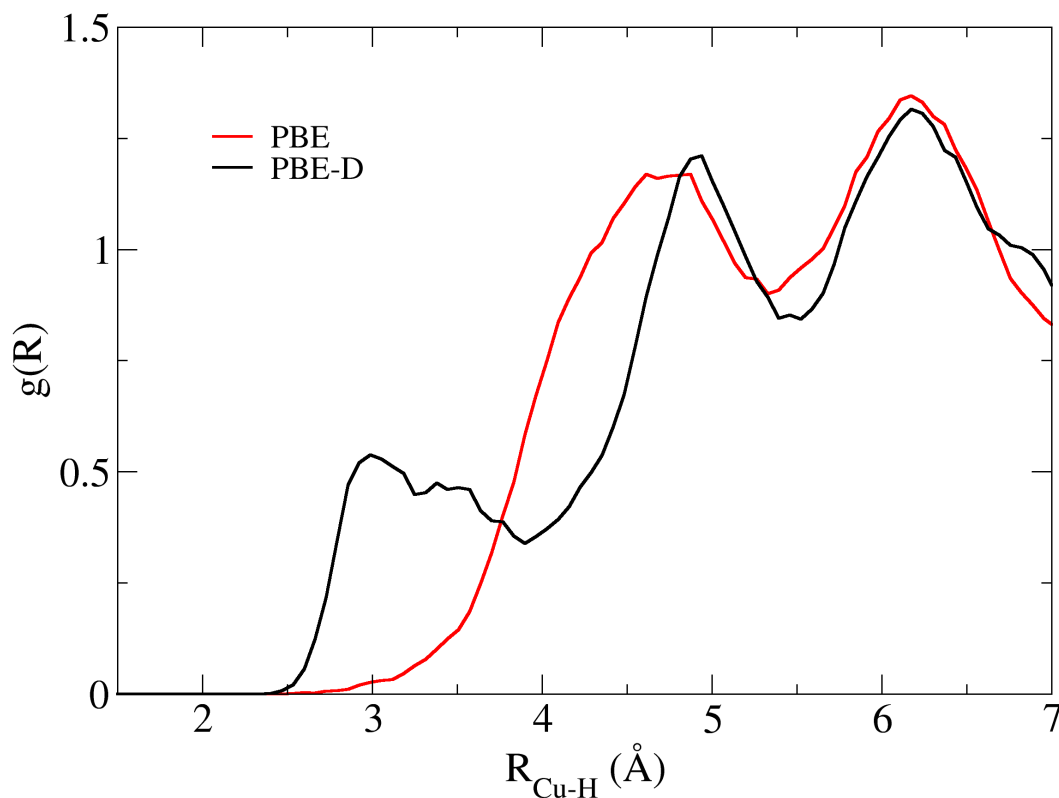


Figura 5.4: Función de distribución radial Cu-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.

2.41 Å integra a un átomo de O, lo que conllevaría la existencia de una molécula de agua axial coordinada al átomo de Cu por uno de los lados del plano molecular definido por los cuatro átomos de N del complejo. Mientras en la RDF Cu-H el primer pico está poco definido observándose una discontinuidad del mismo que puede interpretar como una escisión en dos máximos uno a 2.92 Å que integra a dos átomos de H y otro a 3.49 Å que integra a tres átomos de H.

Esto nos lleva a pensar que el segundo pico de la RDF Cu-O de la trayectoria con dispersión que aparece a 3.61 Å y que integra a otro átomo de O pertenece a una segunda molécula de agua axial, la cual debido a la mayor distancia de coordinación podría encontrarse en el mismo o distinto hemisferio a la primera molécula de agua axial.

Para poder discernir este aspecto fue necesario calcular la función de distribución angular para el cono $[0,30]^\circ$ de cada hemisferio definido con respecto al

plano molecular definido por los cuatro átomos de N del complejo (Figuras 5.5 y 5.6).

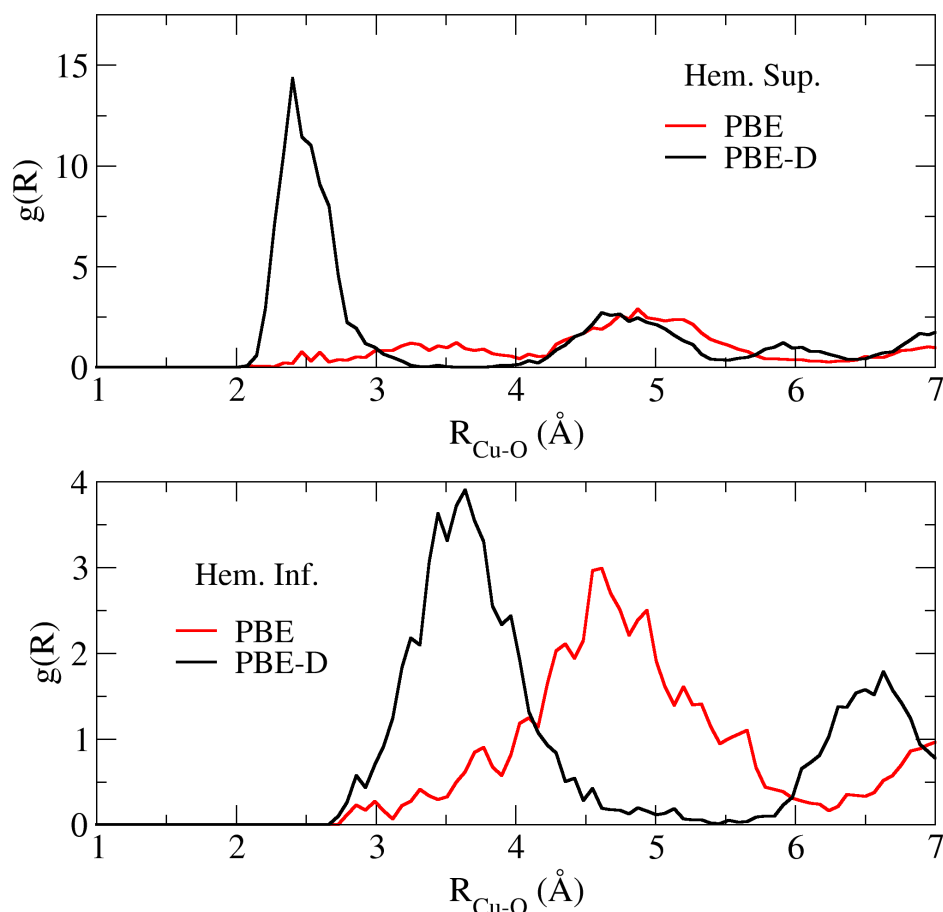


Figura 5.5: Función de distribución angular Cu-O sin y con dispersión (PBE y PBE-D) para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Las funciones de distribución angulares Cu-O y Cu-H nos muestran como la segunda molécula de agua axial se encuentra en el hemisferio opuesto a la primera molécula de agua axial. Con lo cual estamos frente a una hidratación axial asimétrica según nos muestra el estudio estructural de la dinámica utilizando el funcional con dispersión del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución (Figura 5.7).

Centrandonos en la estructura de hidratación obtenida en la dinámica del complejo en disolución utilizando el funcional con dispersión, PBE-D, y debido a los tiempos de simulación puede plantearse la duda de si la hidratación axial asimétrica mostrada por las RDFs es dependiente del punto de partida.

Para comprobar la permanencia de las moléculas de agua axiales se procedió

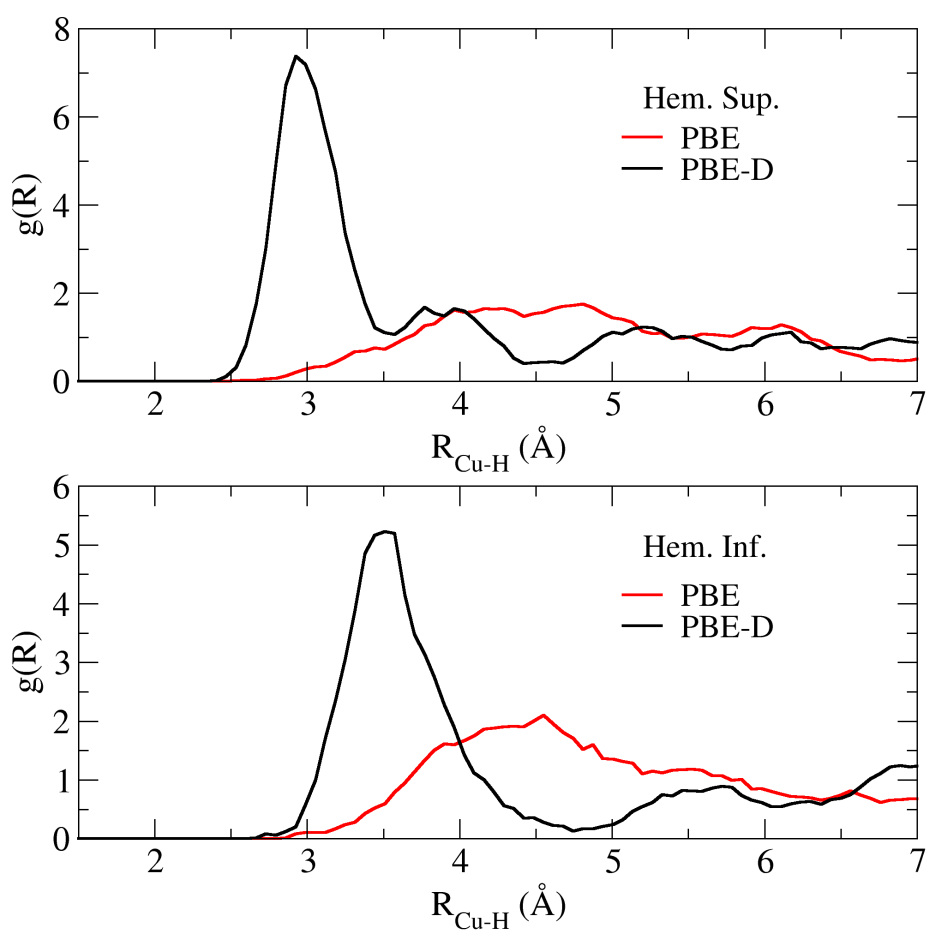


Figura 5.6: Función de distribución angular Cu-H sin y con dispersión (PBE y PBE-D) para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

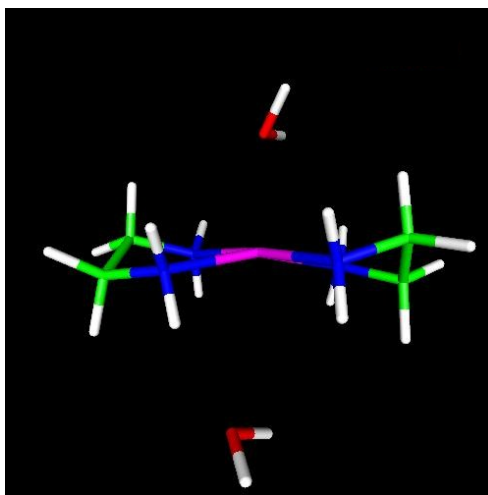


Figura 5.7: Estructura mostrando la hidratación axial asimétrica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución tomada al azar de la simulación utilizando el funcional PBE-D.

a eliminar de la última estructura almacenada de la trayectoria del complejo en disolución con el funcional PBE-D la molécula de agua axial más próxima al Cu(II) situada a 2.41 Å, prosiguiendo la dinámica durante 20 ps con 79 moléculas de agua bajo las mismas condiciones utilizadas en la dinámica del complejo con 80 moléculas de agua.

La visualización de la nueva trayectoria nos muestra como una nueva molécula de agua se aproxima al átomo de Cu(II) del complejo coordinándose al mismo a los 8 ps de trayectoria, permaneciendo hasta el final de la trayectoria.

La Figura 5.8 representa la evolución de la distancia Cu-O de la molécula de agua axial sustituyente que entra a coordinar al átomo de Cu(II) del complejo.

La distancia promedio obtenida a partir de los 8 ps de trayectoria sitúan a la molécula de agua axial a aproximadamente 2.74 Å, valor algo superior al encontrado para la molécula de agua axial original, 2.41 Å, que fue eliminada del sistema.

Estos resultados nos confirman, por un lado, la existencia de dos moléculas de agua axiales coordinadas al átomo de Cu(II) del complejo y, por otro, la persistencia de la hidratación axial asimétrica.

5.4.2. Hidratación ecuatorial

Para completar la descripción de la estructura de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución es necesario, además del estudio de la región axial entorno al átomo de cobre, conocer la distribución de moléculas de disolvente en el resto del entorno próximo del complejo, es decir con la región ecuatorial del mismo. Para ello analizaremos las funciones de distribución radial encontradas en los átomos de N y C del complejo, así como la de sus correspondientes átomos de H (HN y HC), con respecto a los átomos de O e H de las moléculas de agua.

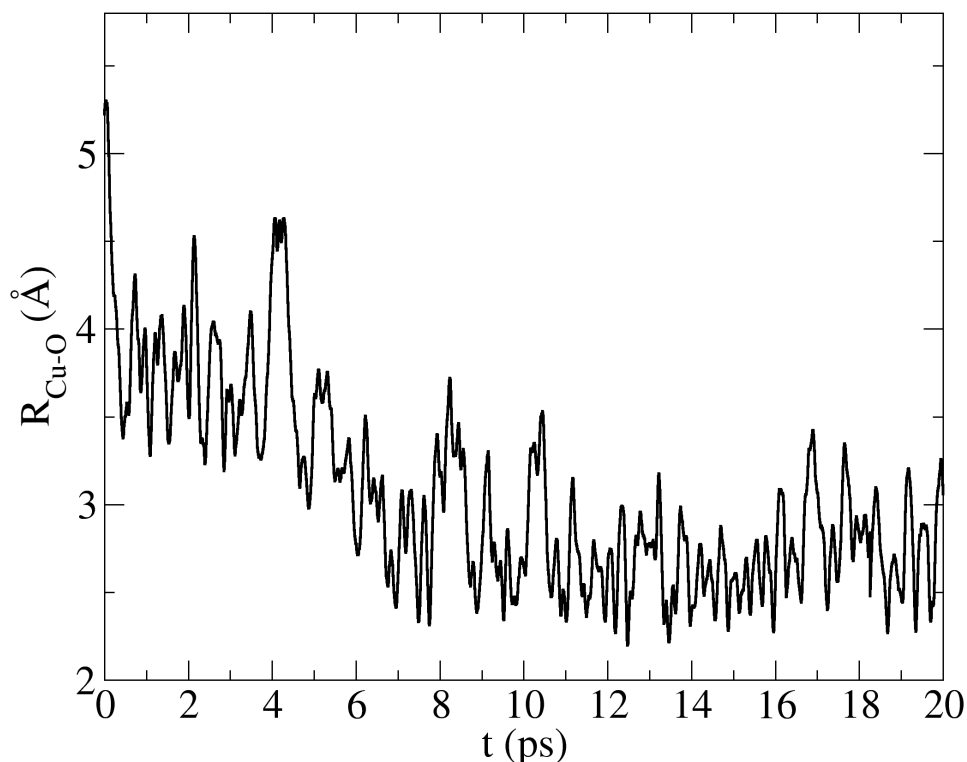


Figura 5.8: Evolución de la distancia Cu-O de la molécula de agua axial sustituyente que entra a coordinar al átomo de Cu(II) del complejo.

Las Figuras 5.9, 5.10, 5.11 y 5.12 representan las funciones de distribución de los pares N-O, C-O, N-H, C-H, HN-O, HC-O, HN-H y HC-H, respectivamente.

La comparación de las RDFs centradas en N y C muestran una interacción totalmente distinta en las simulaciones desarrolladas con ambos funcionales. Los grupos aminos (NH_2) presentan una capa de hidratación bien definida como consecuencia de las interacciones por puente de hidrógeno que se establecen entre los átomos de H del grupo amino y el átomo de O de la molécula de agua y que quedan bien reflejadas por la posición de los máximos encontrados en las funciones de distribución (Tabla 5.3).

Por otra parte, la comparación de las funciones de distribución radial N-O y HN-O obtenidas con los funcionales utilizados, PBE y PBE-D, nos muestra como el funcional PBE da lugar a que los grupos aminos presenten interacciones por puente de hidrógeno totalmente lineales ($\alpha_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 180^\circ$) al encontrarse una

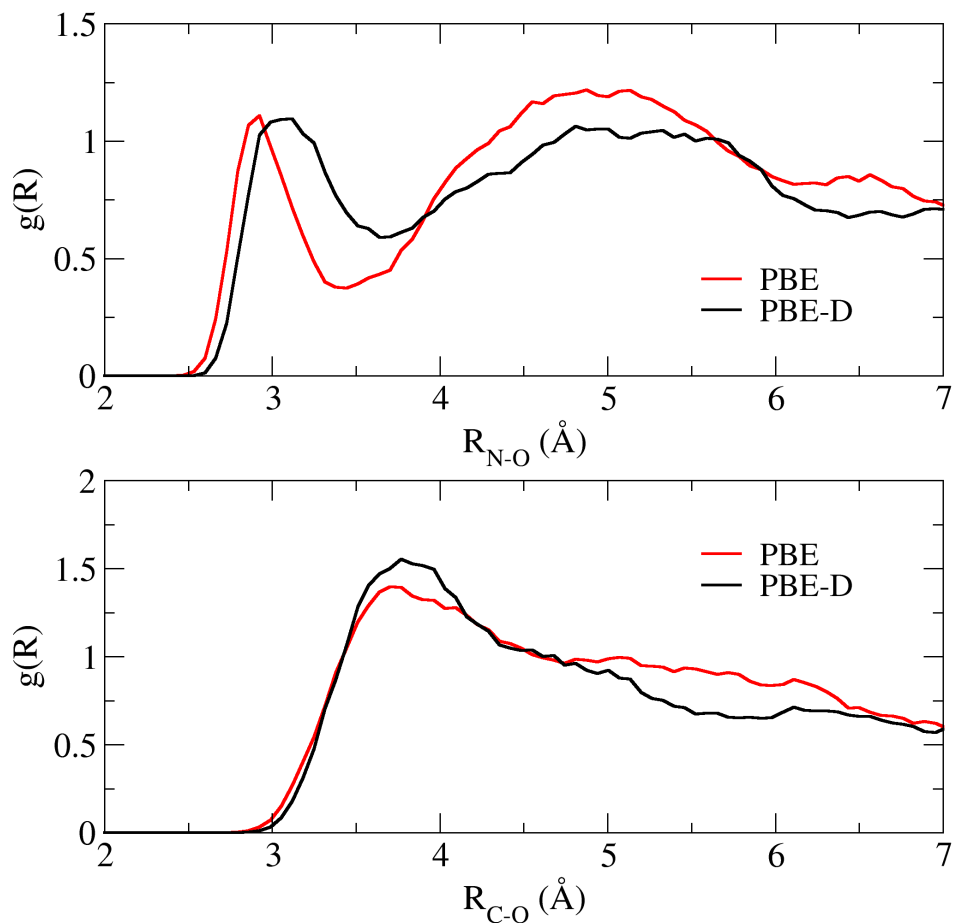


Figura 5.9: Función de distribución radial N-O y C-O del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.

Tabla 5.3: Distancia del primer máximo de las funciones de distribución N-O, N-H, HN-O y HN-H obtenidas de las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución realizadas con el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican el número de integración.

Funcional	N-O	N-H	HN-O	HN-H
PBE	2.89 (2.1)	3.39 (5.7)	1.89 (0.7)	2.39 (1.9)
PBE-D	3.08 (3.5)	3.50 (12.1)	1.92 (1.0)	2.53 (3.7)

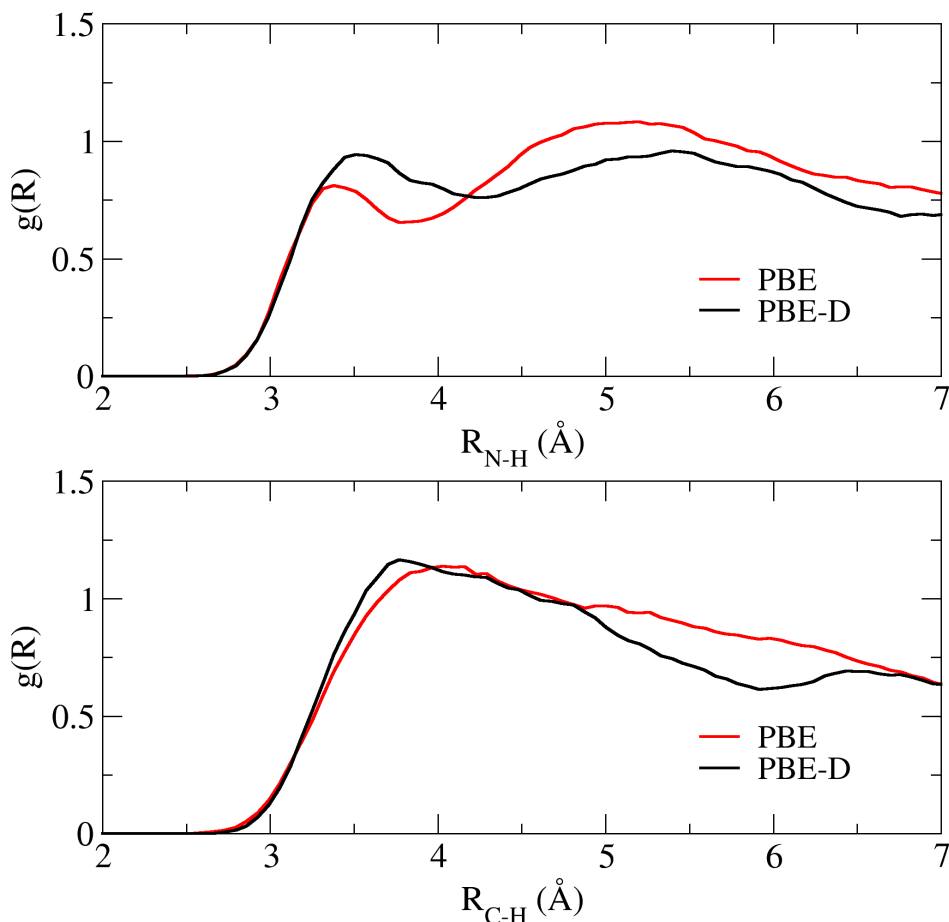


Figura 5.10: Función de distribución radial N-H y C-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.

diferencia de 1.0 \AA entre el primer máximo N-O y HN-O, distancia la cual se corresponde con la del enlace de los átomos de H al átomo de N en los grupos aminos.

En el caso del funcional PBE-D, la mayor diferencia en la distancia encontrada, 1.16 \AA , permite establecer puentes de hidrógeno menos lineales, lo cual conlleva que los grupos aminos utilizando este funcional puedan interaccionar con un mayor número de moléculas de agua en su capa de hidratación. De ahí que las RDFs utilizando el funcional PBE-D presenten un mayor número de integración del primer pico que las obtenidas con el funcional PBE, el cual al presentar puentes de hidrógeno más direccionados imposibilita la entrada de un mayor número de moléculas de agua.

La mayor direccionabilidad de los puentes de hidrógeno que establecen los grupos aminos con las moléculas de agua de su capa de hidratación y, por tanto,

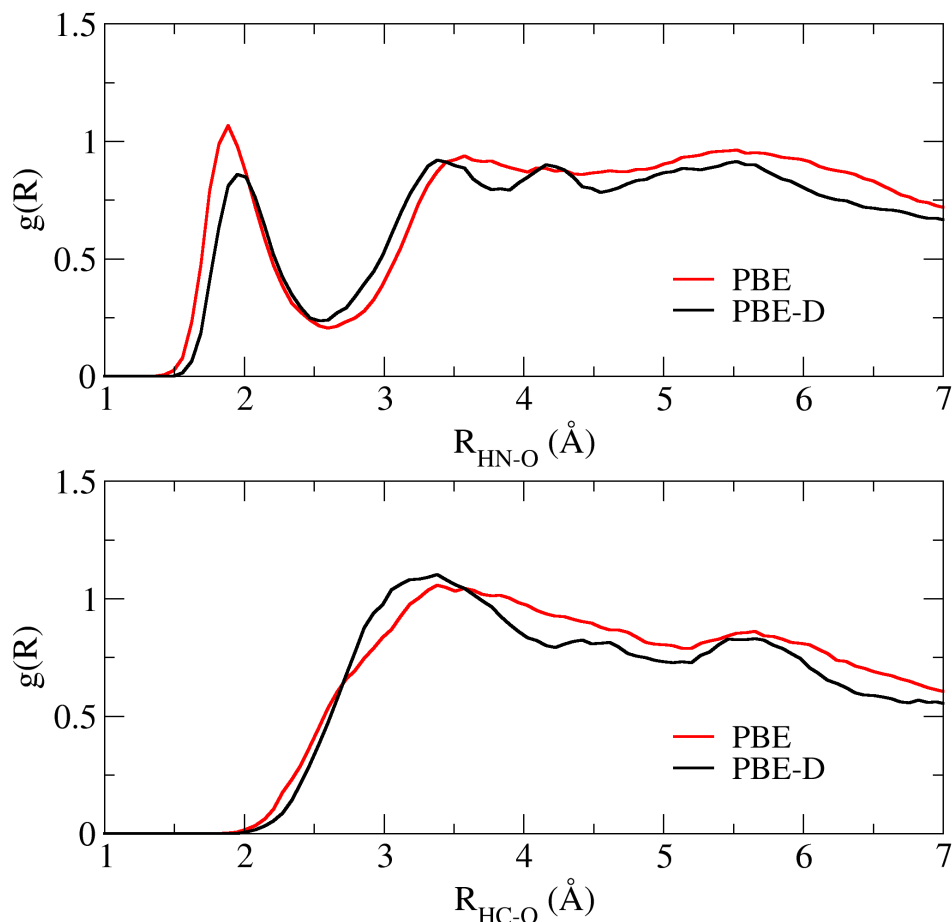


Figura 5.11: Función de distribución radial HN-O y HC-O del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.

la mayor energía de interacción de los mismos encontrada con el funcional PBE nos ayuda a entender la ausencia de las dos moléculas de agua de la región axial debido a la competencia de este tipo de interacción con la interacción ion-dipolo que se establece entre el átomo de cobre y las moléculas de agua axiales.

En cuanto a los grupos metilenos (CH_2), encontramos el mismo comportamiento con ambos funcionales ya que no es posible definir ninguna capa de hidratación puesto que los mismos definen una barrera hidrofóbica, prácticamente hasta 3 Å, a partir de la cual sólo encontramos agua *bulk*. Esto pone de manifiesto las diferencias tan marcadas entre la hidratación de los grupos aminos y metilenos dentro del mismo complejo.

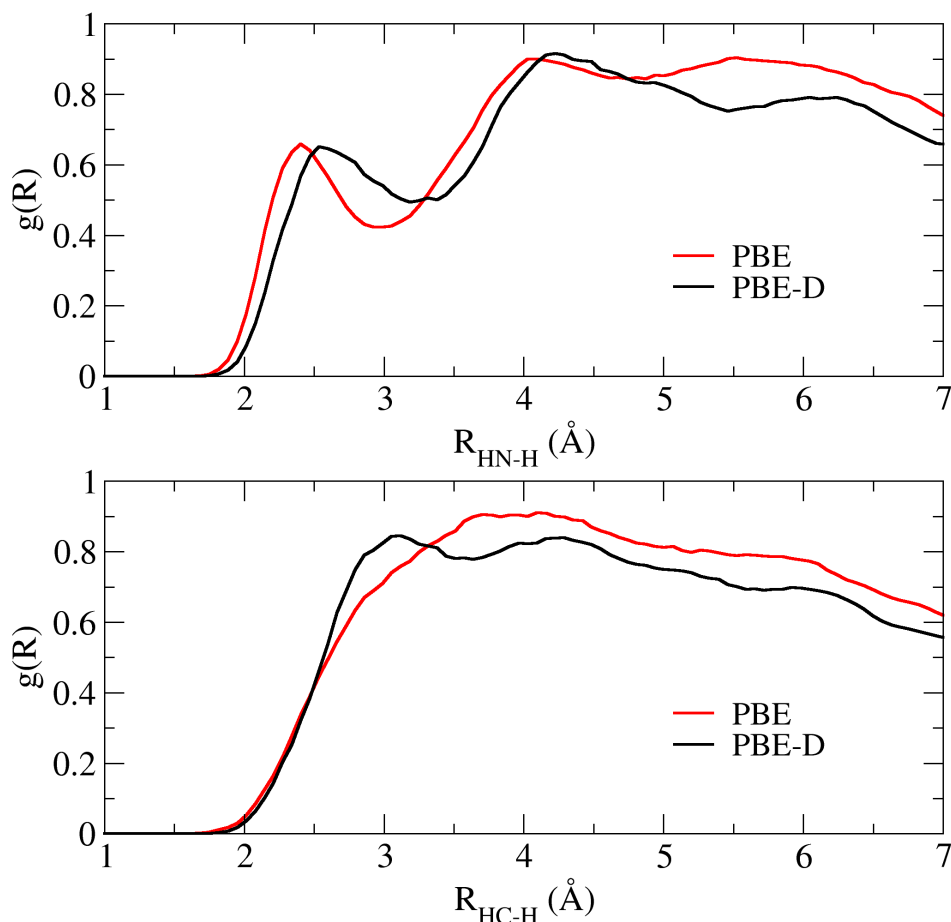


Figura 5.12: Función de distribución radial HN-H y HC-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de las trayectorias con los funcionales PBE y PBE-D.

5.5. Análisis de las interacciones intermoleculares responsables de la hidratación

El notable cambio en la región axial de la estructura de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ cuando se pasa de la simulación *ab initio* utilizando el funcional PBE, a aquella en la que se introduce la corrección de dispersión propuesta por Tkatchenko y Scheffler, PBE-D,¹⁵ nos lleva a realizar un análisis comparativo de la descripción cuántica proporcionada por ambos niveles de cálculo para las interacciones intermoleculares involucradas. Para ello se realizaron varias prospecciones de la superficie de energía potencial del complejo con una y dos moléculas de agua en su entorno próximo.

En concreto, se llevaron a cabo optimizaciones de geometría del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con una y dos moléculas de agua, así como curvas de energía de

interacción aproximando una o dos moléculas de agua a las zonas de interacción más relevantes del complejo, es decir, a la región axial entorno al ion $\text{Cu}(\text{II})$ y a la región de los grupos aminos (NH_2).

Puesto que en estas optimizaciones de geometría no hay más que una o dos aguas además del complejo, se han utilizado tamaños de caja superiores a los empleados en el caso de las simulaciones en disolución, con objeto de evitar efectos no deseados de interacciones entre imágenes. Así, se comprobó que un valor de $L=25 \text{ \AA}$ es suficiente para garantizar la eliminación de los efectos de interacción entre imágenes, puesto que las estructuras optimizadas y las energías de interacción obtenidas con cálculos realizados en cajas con $L=35 \text{ \AA}$ muestran diferencias marginales respecto a los valores obtenidos con $L=25 \text{ \AA}$.

Tabla 5.4: Energía de interacción(kcal/mol) correspondientes a las estructuras optimizadas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con una o dos moléculas de agua en la región axial o en la región ecuatorial alrededor de los grupos aminos.

	$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + \text{H}_2\text{O}$		$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 2(\text{H}_2\text{O})$	
	PBE	PBE-D	PBE	PBE-D
$\text{Cu} \cdots \text{H}_2\text{O}$ (axial)	-15.3	-17.4	-33.8	-36.0
$\text{NH}_2 \cdots \text{H}_2\text{O}$ (ecuatorial lineal)	-16.6	-17.8	-33.9	-36.4
$2(\text{NH}_2) \cdots \text{H}_2\text{O}$ (ecuatorial puente)	-17.0	-17.7	-33.9	-36.4

En la Tabla 5.4 se recogen las energías de interacción para la mono y bi-hidratación del complejo de $\text{Cu}(\text{II})$ tanto en la región axial como en el entorno de los grupos aminos. La prospección de mínimos ha permitido establecer que hay dos tipos de interacción con los grupos amino. Una corresponde a la interacción lineal por puente de hidrógeno con uno de los grupos amino (Figura 5.13), mientras que la otra se caracteriza por una interacción simultánea de la molécula de agua con dos grupos aminos, quedando el agua entre ambos grupos estableciendo así una interacción tipo puente (Figura 5.14).

La monohidratación muestra que es más favorable la interacción con el grupo amino que la interacción axial, si bien esta diferencia es más acentuada en el caso del funcional PBE (1.3 kcal/mol) que en el PBE-D (0.4 kcal/mol). Asimismo, la interacción tipo puente de la molécula de agua con dos grupos aminos está favorecida en el caso del funcional PBE, respecto al puente de hidrógeno lineal, mientras que para PBE-D el valor es muy similar. También es interesante señalar que la inclusión de la interacción dispersiva aumenta el valor de la energía de interacción y que ello es más acusado en el caso de la interacción axial, siendo la energía de interacción 2 kcal/mol mayor para PBE-D que para PBE, y algo más de 1 kcal/mol para el puente de hidrógeno lineal.

Las optimizaciones del sistema formado por el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ y dos moléculas de agua utilizando el funcional PBE y PBE-D se realizaron partiendo de una estructura simétrica donde cada molécula de agua estaba colocada en una de las dos regiones axiales definidas por el plano molecular del complejo. Sin embargo, en la Figura 5.15 puede apreciarse que las estructuras finales obtenidas con PBE y PBE-D son diferentes, ayudando en cierta medida a comprender los

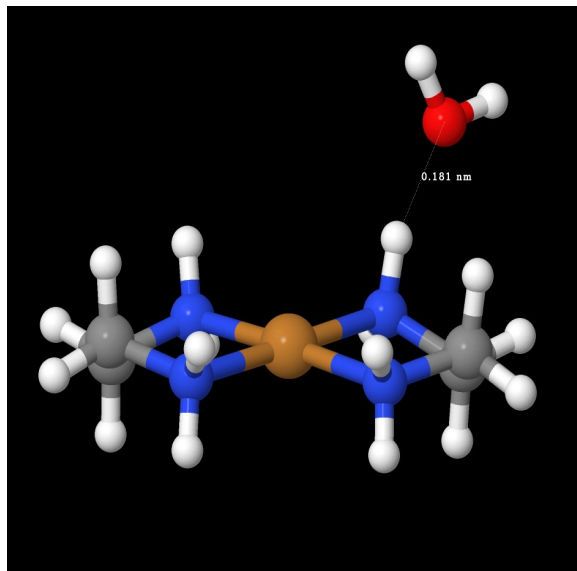


Figura 5.13: Geometría optimizada $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ correspondiente a la formación de un puente de hidrógeno lineal entre la molécula de agua y un grupo amino.

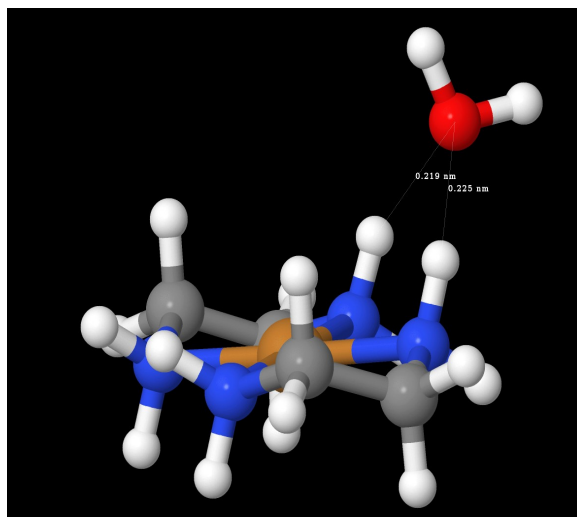


Figura 5.14: Geometría optimizada $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}$ correspondiente a la interacción tipo puente entre la molécula de agua y dos grupos aminos.

cambios observados en las RDFs Cu-O de las simulaciones *ab initio* antes presentadas. En el caso de las estructuras PBE-D, la estructura optimizada presenta una molécula de agua axial con una distancia Cu-O igual a 2.48 Å, mientras que en el otro lado del plano molecular del complejo, la segunda molécula de agua forma un doble puente de hidrógeno con los grupos aminos con una distancia Cu-O de 3.65 Å. En el caso del funcional PBE, ambas moléculas de agua pasan de la región axial a zonas próximas a los grupos aminos, en un caso adoptando un puente de hidrógeno lineal con uno de los grupos aminos, y en el otro formando un doble puente de hidrógeno. En ambos casos la distancia Cu-O es del orden de 3.6 Å.

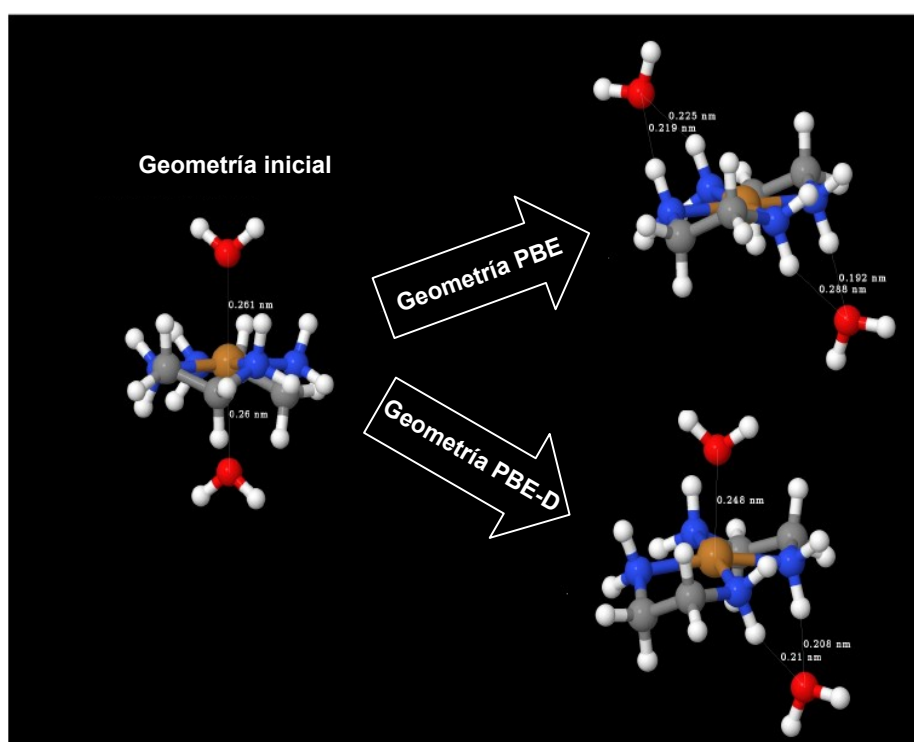


Figura 5.15: Geometrías optimizadas $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ partiendo de una estructura simétrica donde cada molécula de agua estaba colocada en una de las dos regiones axiales definidas por el plano molecular del complejo.

Las curvas de energía de interacción de la aproximación de una o dos moléculas de agua en la región axial y en la región ecuatorial alrededor de los grupos aminos del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, proporciona otra visión del diferente comportamiento de los funcionales PBE y PBE-D. En la Figura 5.16 se muestran las curvas para la aproximación axial con orientación ion-dipolo de una molécula de agua al ion Cu(II). Se observa que en ambos casos la posición del mínimo se sitúa a una distancia Cu-O similar, 2.5 Å, aunque como ya está reflejado en la Tabla 5.4 la inclusión de la corrección de dispersión favorece en ~ 2 kcal/mol la interacción.

Mientras que la aproximación axial de una segunda molécula de agua al Cu(II) por el otro lado del plano molecular, manteniendo la primera molécula de agua en su posición de mínimo, desplaza los máximos a una distancia Cu-O mayor, $\sim 3.0\text{\AA}$, disminuyendo la energía de interacción en 3 kcal/mol, aproximadamente.

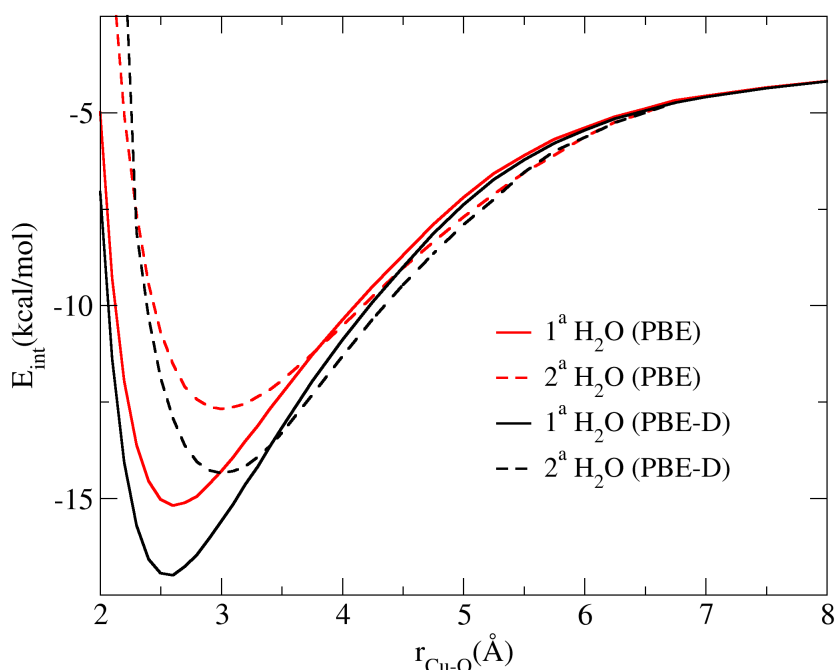


Figura 5.16: Curvas de energía de interacción para la aproximación de una o dos moléculas de agua en la región axial del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ calculadas utilizando el funcional PBE y PBE-D.

En la Figure 5.17 se presenta la comparación entre las curvas de aproximación de una molécula de agua al Cu(II) por la región axial y a uno de los grupos amino linealmente. Hay que señalar que la distancia seguida en cada una de estas curvas es diferente, $R_{\text{Cu-O}}$ en el primer caso, $R_{\text{extrmN-O}}$ en el segundo. También como se refleja en la Tabla 5.4, es más intensa la interacción con el grupo amino que la interacción axial, si bien la diferencia es más acusada para PBE que para PBE-D, y claramente es mucho mayor si consideramos las curvas correspondientes a la entrada axial de la segunda molécula de agua (ver Figura 5.16). Esto pone de manifiesto la competencia por las moléculas de agua en las proximidades del complejo entre los grupos amino y la región axial accesible para la interacción con el catión metálico. Los resultados sugieren que con el funcional PBE, los grupos amino pilotan la primera capa de coordinación, mientras que en el caso

del funcional PBE-D, la componente dispersiva establece una estabilización preferencial para la interacción catión metálico-agua, que conduce a una competencia significativa de esta región con los puentes de hidrógeno que el agua forma con los grupos aminos. Cuando consideramos la estructura en disolución es preciso añadir a los factores examinados en estas curvas de interacción, tanto el efecto de las interacciones agua-agua como los aspectos dinámicos introducidos por la energía térmica. El resultado proporcionado por las RDFs Cu-O muestra que en el caso del PBE-D esa energía de interacción extra de la región axial es suficiente para fijar al menos en una de las dos regiones axiales una molécula de agua. Asimismo, el segundo pico en la RDF de la simulación PBE-D, y primero en la PBE, ya a distancias del orden de 3.5\AA claramente corresponden a las moléculas de agua que están ligadas a los grupos amino.

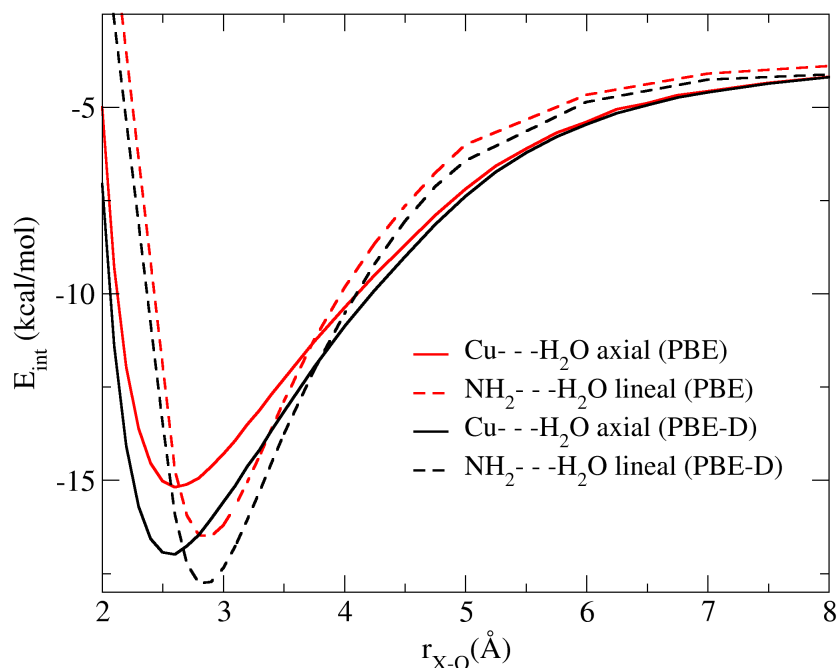


Figura 5.17: Curvas de energía de interacción para la aproximación de una molécula de agua en orientación ion-dipolo en la región axial ($X = \text{Cu}$) o formando puente de hidrógeno lineal con los grupos aminos ($X = \text{N}$) calculadas utilizando el funcional PBE y PBE-D.

5.6. Estructura y dinámica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$

El análisis de la estructura de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución a partir de la trayectoria utilizando el funcional PBE y PBE-D muestra dos entornos muy distintos tanto en la región axial como en la ecuatorial del complejo centrado en el átomo de Cu(II). Por un lado, la dinámica sin dispersión indica que el átomo de Cu(II) del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ no se coordina axialmente, mientras que los grupos aminos presenta una capa de hidratación bien definida con interacciones por puentes de hidrógeno lineales, y, por otra, la dinámica con dispersión muestra una hidratación axial asimétrica frente a una capa de hidratación entorno a los grupos aminos con interacciones menos estabilizantes.

Esto nos lleva a plantearnos conocer cuál es el comportamiento del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ utilizando ambos funcionales, con el fin de dilucidar si el uso del funcional PBE y PBE-D podría dar lugar a una estructura o dinámica distinta del complejo. Para ello se calcularon las estructuras promedio del complejo tanto para las dinámicas en fase gas como para las dinámicas en disolución.

La Figura 5.18 representa la superposición de las estructuras promedio obtenidas en fase gas y en disolución con ambos funcionales.

Las estructuras promedio del complejo nos indican que ambos funcionales dan lugar a estructuras del complejo en fase gas prácticamente idénticas. Por tanto, el comportamiento del complejo es indiferente al funcional utilizado, por lo que confirmamos que la distinta estructura de hidratación obtenida con el funcional PBE y PBE-D es consecuencia del término de dispersión que da cuenta de interacciones intermoleculares de tipo vdW con el disolvente, que favorecen especialmente la hidratación axial.

En el caso de las estructuras promedio del complejo en disolución obtenidas con ambos funcionales, se observa como éstas no superponen entre sí. Esto nos indica que el tratamiento de las interacciones de largo alcance, no sólo modifican la estructura de hidratación del complejo, sino que inducen un comportamiento algo distinto en el mismo.

Para poder comprender cuáles son los cambios esenciales en el comportamiento del complejo en disolución con cada uno de los funcionales fue necesario la visualización de las trayectorias, de la cual concluimos que existían dos aspectos con un comportamiento distinto en el complejo: estado conformacional y grado de piramidalización.

5.6.1. Análisis conformacional del complejo

Para llevar a cabo el análisis conformacional del complejo se siguió la evolución de los ángulos diedros N-C-C-N de los ligandos etilendiamina del complejo en las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con el funcional PBE y PBE-D.

La Figura 5.19 muestra las etiquetas asignadas a los átomos del complejo para el seguimiento de los ángulos diedros.

Como se puede observar en la Figura 5.20, los ángulos diedros N-C-C-N siguen una dinámica muy parecida en la simulación con el funcional PBE y PBE-D.

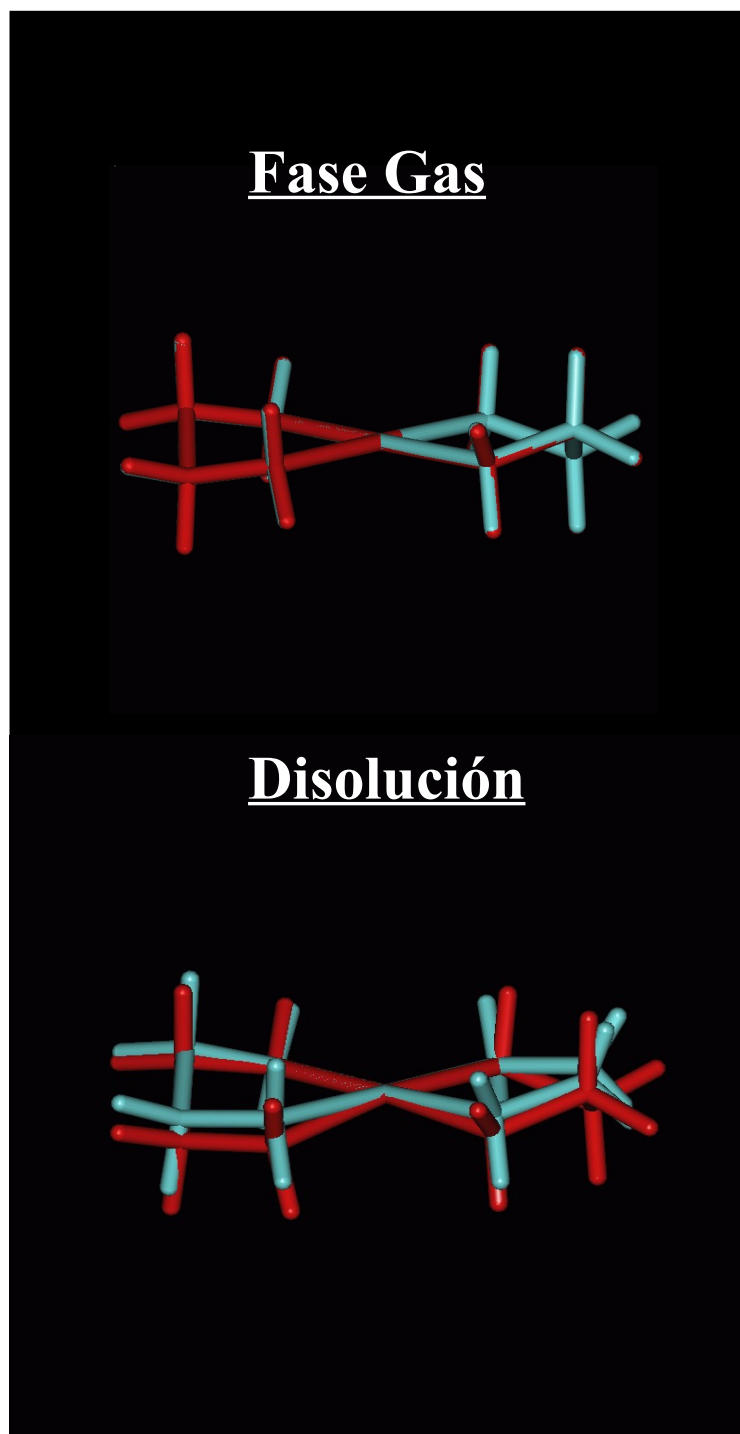


Figura 5.18: Superposición de las estructuras promedio PBE (roja) y PBE-D (azul) de las simulaciones en fase gas y en disolución del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

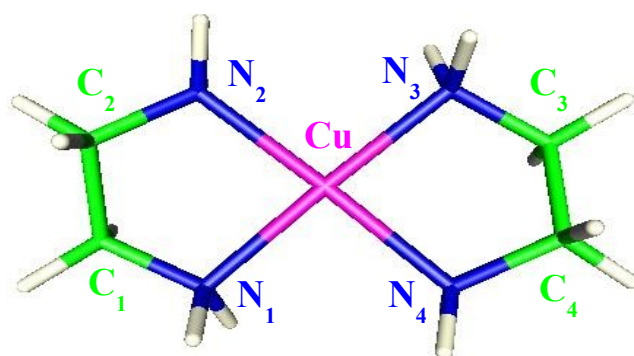


Figura 5.19: Etiquetas asignadas a los átomos del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ para su estudio estructural.

Sin embargo, en la trayectoria utilizando el funcional PBE uno de los ángulos diedros se invierte, pasando de una configuración alternada a una configuración eclipsada de los dos grupos etilenos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Figura 5.21), y permanece hasta el final de la simulación en la misma configuración. Sin embargo, en la trayectoria con el funcional PBE-D los ángulos diedros invierten en un único paso volviendo al siguiente a su configuración anterior.

El cálculo de optimización de estructura de cada una de estas conformaciones en fase gas con el funcional PBE y PBE-D nos indica que la configuración eclipsada es 0.14 kcal/mol y 0.37 kcal/mol, respectivamente, menos estable. El hecho de que la barrera configuracional sea más pequeña para PBE explicaría que el complejo en configuración eclipsada tenga un tiempo de permanencia alto en la simulación con dicho funcional.

5.6.2. Análisis de la piramidalización del complejo

Además del tiempo de permanencia en las conformaciones alternadas y eclipsadas del complejo, un aspecto que llama la atención al visualizar las trayectorias del complejo es la tendencia a piramidalizarse, es decir a la salida del átomo de $\text{Cu}(\text{II})$ fuera del plano definido por los cuatro átomos de N del complejo.

Para estudiar el grado de piramidalización tanto en fase gas como en disolución, calculamos el ángulo promedio X-Cu-X, siendo X la posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina.

La Figura 5.22 representa la evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-X

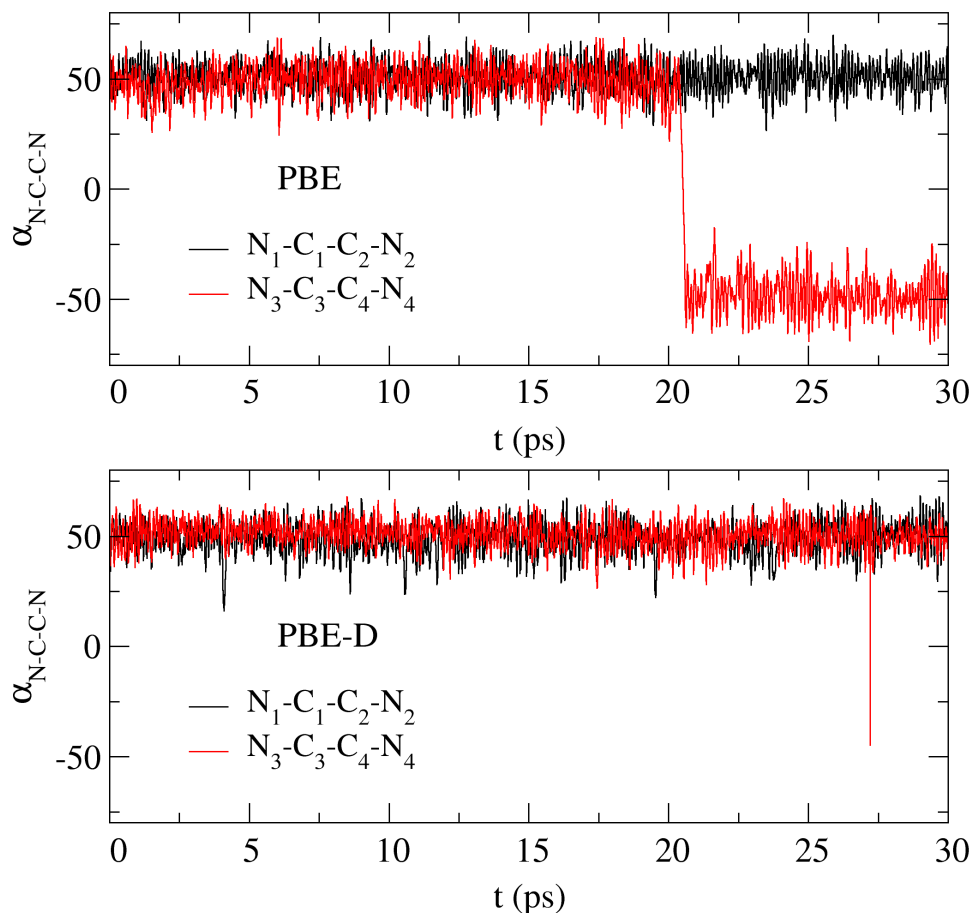


Figura 5.20: Evolución de los ángulos diedro N-C-C-N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D.

del complejo en las trayectorias en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D.

La Tabla 5.5 recoge los ángulos promedio X-Cu-X, así como sus desviaciones estándar para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D.

Los resultados del ángulo de piramidalización del complejo nos muestra como el complejo tiende a piramidalizarse tanto en fase gas como en disolución utilizando indistintamente cualquiera de dos funcionales, siendo la piramidalización aún más acusada para el complejo en disolución cuando se aplica el funcional con dispersión, PBE-D.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en la piramidalización del complejo es la dinámica del mismo, es decir la frecuencia de inversión, de ahí que fuese necesario definir un parámetro geométrico que diera cuenta de ello. Así, una vez

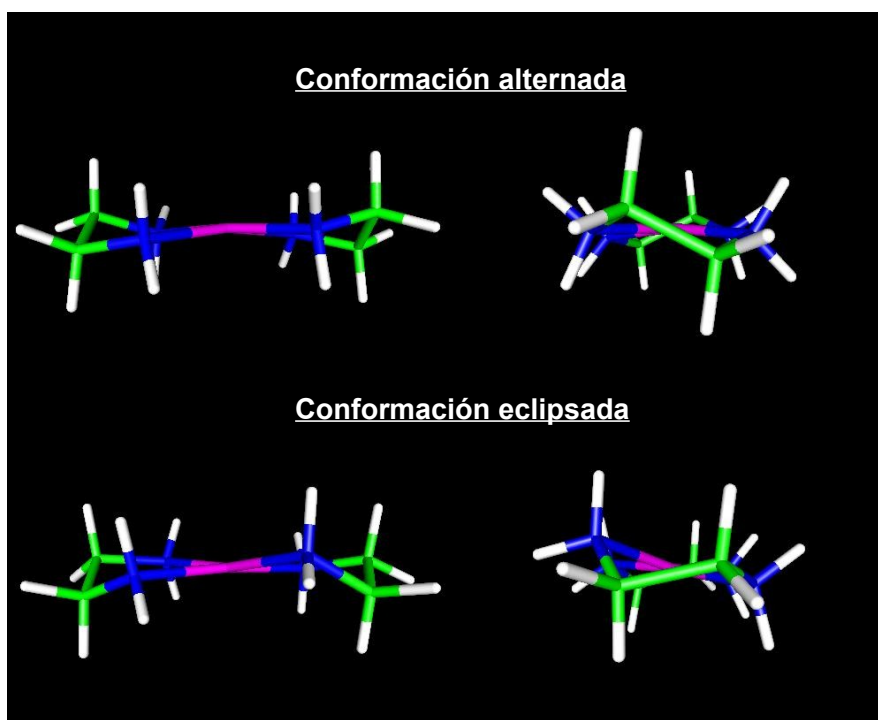


Figura 5.21: Estructura de las conformaciones alternadas y eclipsadas de los grupos etilenos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución utilizando el funcional PBE.

Tabla 5.5: Ángulos de piramidalización promedio, $\text{X}-\text{Cu}-\text{X}$ (X = posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina), del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

	PBE	PBE-D
Fase gas	172° (4)	173° (4)
Disolución	172° (4)	169° (5)

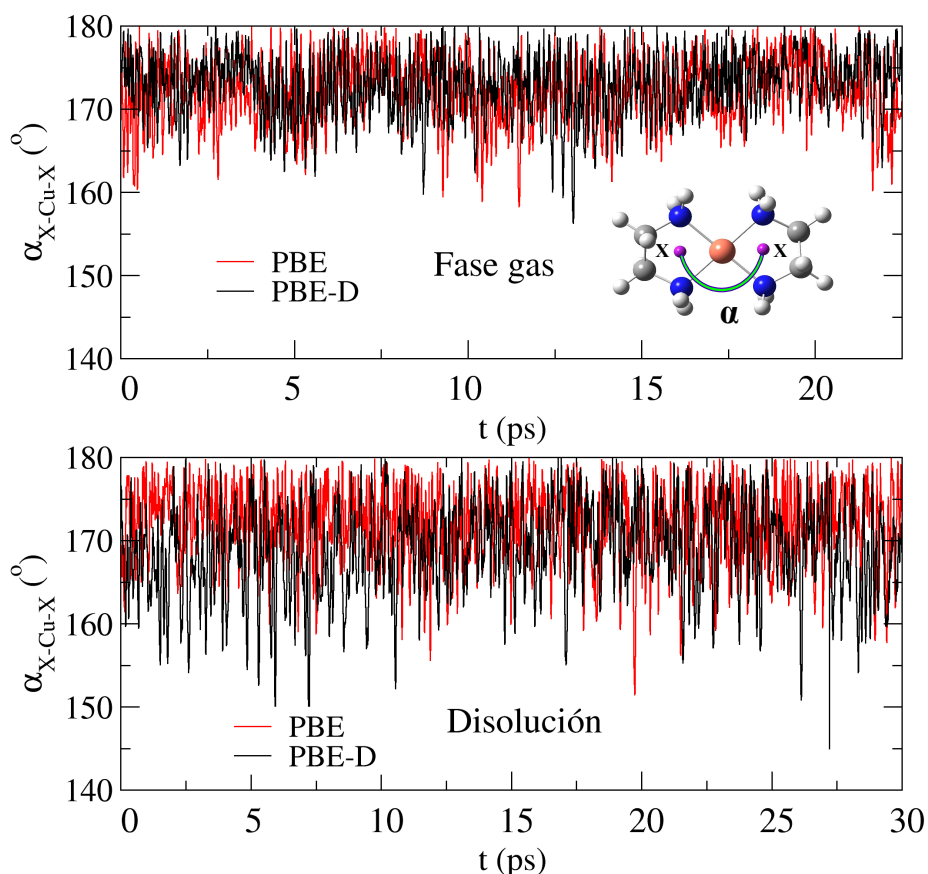


Figura 5.22: Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-X del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D.

trasladado el sistema con el átomo de Cu en la posición (0,0,0) y reorientado con los cuatro átomos de N prácticamente situados en el plano xy , se calculó el ángulo X-Cu-Z, siendo X la posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina y Z la de un punto contenido en el eje z , perpendicular al plano xy , para todas las estructuras de las trayectorias.

La Figura 5.23 representa la evolución del ángulo X-Cu-Z complementario a 90° durante las simulaciones del complejo en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D.

La dinámica de inversión de la piramidalización indica que el complejo en fase gas presenta prácticamente una misma frecuencia de inversión oscilando entorno a 0° , lo que correspondería a la estructura plana. Sin embargo, el complejo en disolución presenta una frecuencia de inversión distinta para ambos funcionales. Mientras que el funcional PBE presenta una frecuencia de inversión similar a

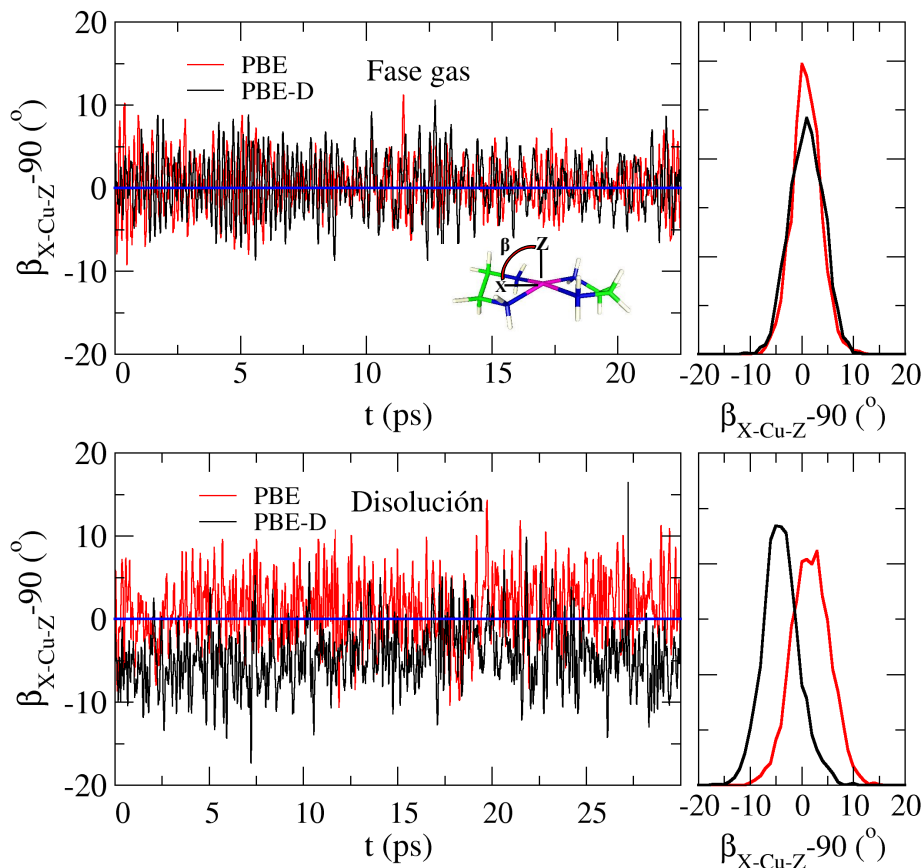


Figura 5.23: Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-Z complementario a 90° del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D.

la encontrada en fase gas, el funcional PBE-D se aleja de este comportamiento permaniendo piramidalizado durante mucho más tiempo hacia uno de los hemisferios definido por el plano molecular que contiene a los cuatro átomos de N del complejo. Para comprobarlo, calculamos el tiempo de permanencia promedio del ángulo de piramidalización en cada uno de los hemisferios definidos por el plano molecular del complejo (Tabla 5.6).

Los resultados obtenidos para el tiempo de permanencia en cada uno de los hemisferios muestran como el complejo en disolución en la simulación que utiliza el funcional PBE-D presenta un tiempo de permanencia un orden de magnitud mayor en el hemisferio inferior con respecto al hemisferio superior, mientras que las otras simulaciones éste viene a ser del mismo orden.

Por tanto, podríamos decir que el complejo en disolución muestra dos comportamientos distintos en cuanto a su piramidalización según el funcional utilizado.

Tabla 5.6: Tiempo de permanencia promedio (fs) del ángulo de piramidalización en cada uno de los hemisferios definidos por el plano molecular que contiene a los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenido en las trayectorias en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D.

	PBE		PBE-D	
	Hem. Sup.	Hem. Inf.	Hem. Sup.	Hem. Inf.
Fase gas	90.7	74.1	113.4	91.2
Disolución	125.5	76.3	58.6	487.8

Por una parte, el funcional PBE permite una distorsión dinámica del complejo, puesto que la piramidalización invierte de forma continua entre ambos hemisferios permaneciendo un mismo tiempo en cada uno de ellos, mientras que el funcional PBE-D da lugar a una distorsión estática al permacer el ángulo de piramidalización hacia un hemisferio y no presentar apenas inversión del mismo.

5.7. EXAFS simulado *vs.* EXAFS experimental

El cálculo de los espectros de absorción de rayos X a partir de la información estructural proporcionada por las simulaciones de Dinámica Molecular *Ab Initio* llevadas a cabo es una buena herramienta para determinar el número de coordinación entorno al átomo metálico Cu(II) del complejo.

Para obtener los espectros EXAFS teóricos de las simulaciones con el funcional PBE y PBE-D, se seleccionaron 200 configuraciones de cada trayectoria y se calculó el espectro EXAFS individual de cada una de ellas. Este número de configuraciones para obtener el espectro promedio fue suficiente para recoger toda la información proporcionada por la trayectoria.

Los espectros EXAFS fueron calculados con el código FEFF (versión 9.0),²⁹⁻³¹ aplicando una corrección constante al nivel de Fermi (E_0) de 1 eV para cada espectro simulado. Este valor fue obtenido con objeto de conseguir el máximo solapamiento entre el espectro simulado promedio y el experimental, obtenido por Carrera y col.,⁹ en el espacio k .

Las Figuras 5.24 y 5.25 comparan el espectro EXAFS experimental con los espectros EXAFS simulados obtenidos de las trayectorias del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución, respectivamente.

Si comparamos los espectros EXAFS simulados obtenidos de las trayectorias en fase gas y en disolución para cada uno de los funcionales utilizados, comprobamos como los espectros del complejo en fase gas presentan una frecuencia de oscilación algo más pequeña que la obtenida para el complejo en disolución, lo cual se traduciría en distancias de coordinación un poco más grandes. Esto se comprueba al comparar las distancias de coordinación promedio y los factores de DW obtenidas de las trayectorias en fase gas y en disolución con los obtenidos del ajuste del EXAFS experimental (Tabla 5.7), el cual presenta valores más cercanos a los obtenidos teóricamente para el complejo en disolución.

Sin embargo, los espectros EXAFS teóricos obtenidos con el funcional PBE y PBE-D, tanto para el complejo en fase gas como en disolución, son práctica-

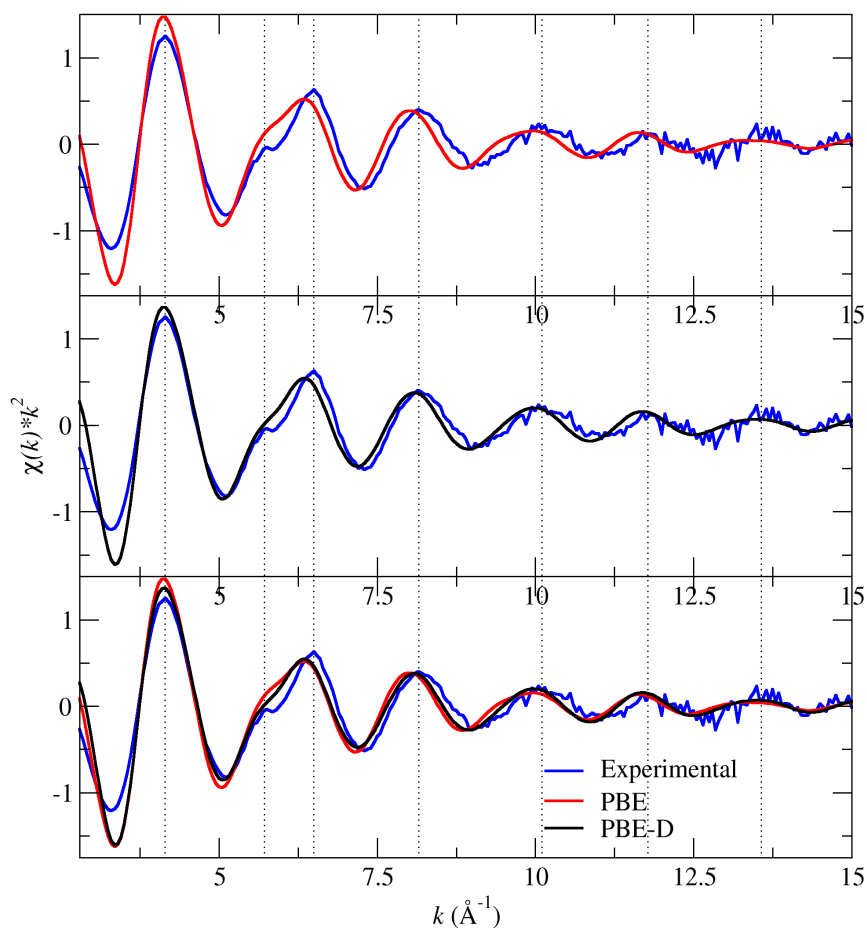


Figura 5.24: Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias del complejo en fase gas utilizando los funcionales PBE y PBE-D.

Tabla 5.7: Distancias de coordinación Cu-N y Cu-C en Å del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican el factor de DW en Å².

	Cu-N		Cu-C	
	Fase gas	Disolución	Fase gas	Disolución
PBE	2.06 (0.0058)	2.04 (0.0051)	2.91 (0.0060)	2.87 (0.0059)
PBE-D	2.06 (0.0045)	2.04 (0.0034)	2.91 (0.0058)	2.87 (0.0044)
Exp. ⁹		2.01 (0.0036)		2.84 (0.0060)

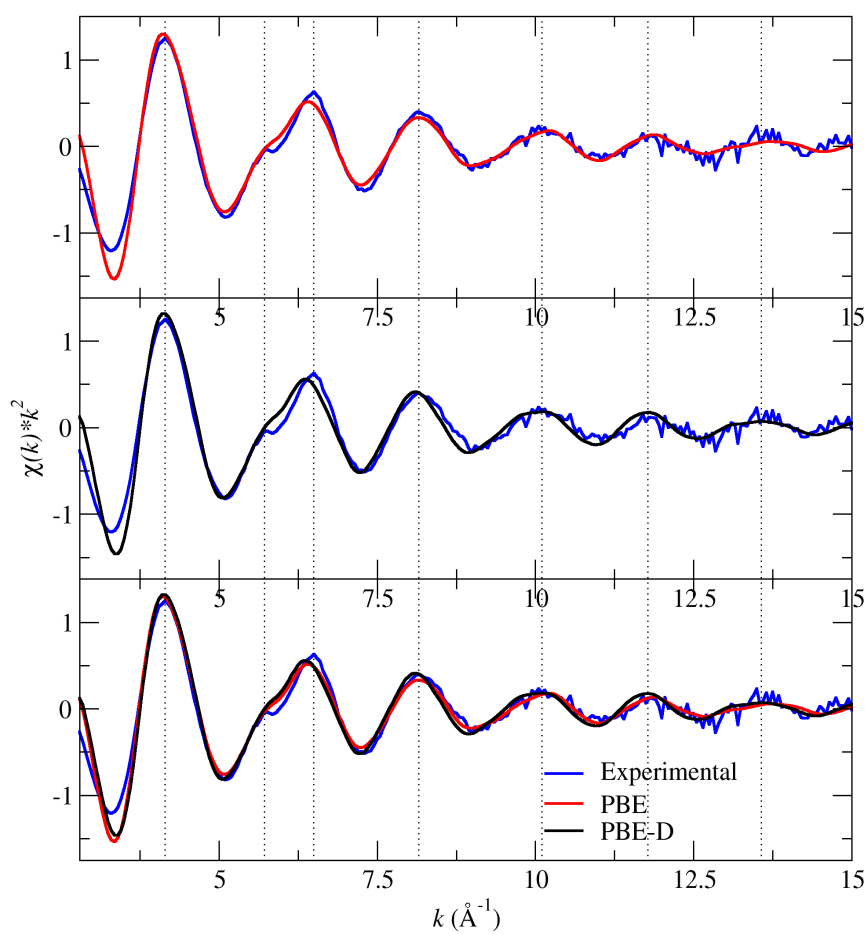


Figura 5.25: Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias del complejo en disolución utilizando los funcionales PBE y PBE-D.

mente idénticos. De modo que no encontramos diferencias significativas ni en la frecuencia ni en la amplitud de las oscilaciones, lo cual queda reflejado en las mismas distancias de coordinación Cu-N y Cu-C obtenidas para ambos funcionales en una y otra fase. Esto indica que el funcional utilizado no influye en la interpretación de la estructura de coordinación entorno al átomo metálico Cu(II).

Por tanto, nos centraremos en la descomposición del espectro EXAFS del complejo en disolución obtenido de la trayectoria con el funcional PBE-D para estudiar cuáles son los caminos de dispersión simple o múltiple que contribuyen en la detección de la señal EXAFS experimental (Figura 5.26).

Si comparamos cada una de las contribuciones de dispersión simple o *Simple Scattering* (SS) y de dispersión múltiple o *Multiple Scattering* (MS) de los átomos del complejo que rodean al ion Cu(II) con el EXAFS experimental, comprobamos cómo los caminos de retrodispersión simple y múltiple que involucran a los átomos de N son los que contribuyen principalmente a la frecuencia y amplitud de la función, mientras que los caminos de retrodispersión simple y múltiple correspondientes a los átomos de C son los responsables de ciertas peculiaridades de la función como el hombro de la señal a 5.7 \AA^{-1} .

Sin embargo, no encontramos ninguna contribución apreciable en los caminos de retrodispersión correspondientes al átomo de O de las moléculas de agua axiales, con lo cual es imposible a partir del ajuste de la función EXAFS experimental determinar la presencia de dichas moléculas de agua en el entorno de coordinación del Cu(II).

5.8. Conclusiones

El desarrollo de la Dinámica Molecular *ab initio* y su implementación en el programa CASTEP^{10,11} nos ha permitido estudiar la dinámica del sistema $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución teniendo en cuenta su componente electrónica. Para ello se utilizó el funcional de gradiente generalizado PBE,^{12,13} así como el funcional PBE con dispersión, conocido como PBE-D,^{11,14,15} aplicando los pseudopotenciales *ultrasoft* de Vanderbilt²⁵⁻²⁷ y tomando como energía de corte 410 eV.

El análisis de la estructura de hidratación axial, realizado en base a las funciones de distribución radial y angular Cu-O y Cu-H, nos muestra dos estructuras distintas según el funcional utilizado. En el caso de la simulación utilizando el funcional PBE-D, se observa la presencia de dos moléculas de agua axiales, una a cada lado del plano molecular del complejo definido por los cuatro átomos de N del mismo, coordinadas al ion Cu(II) a distinta distancia, 2.41 y 3.61 Å, lo cual definimos como hidratación axial asimétrica. Mientras que la simulación con el funcional PBE se caracteriza por no presentar ninguna molécula de agua axial coordinando al ion Cu(II).

La eliminación de la molécula de agua axial más próxima al Cu(II) situada a 2.41 Å de la última estructura almacenada de la trayectoria del complejo en disolución con el funcional PBE-D y el seguimiento de la dinámica durante 20 ps adicionales con 79 moléculas de agua bajo las mismas condiciones utilizadas en la dinámica del complejo con 80 moléculas de agua nos permitió corroborar la persistencia de la asimetría axial. La visualización de la nueva trayectoria nos

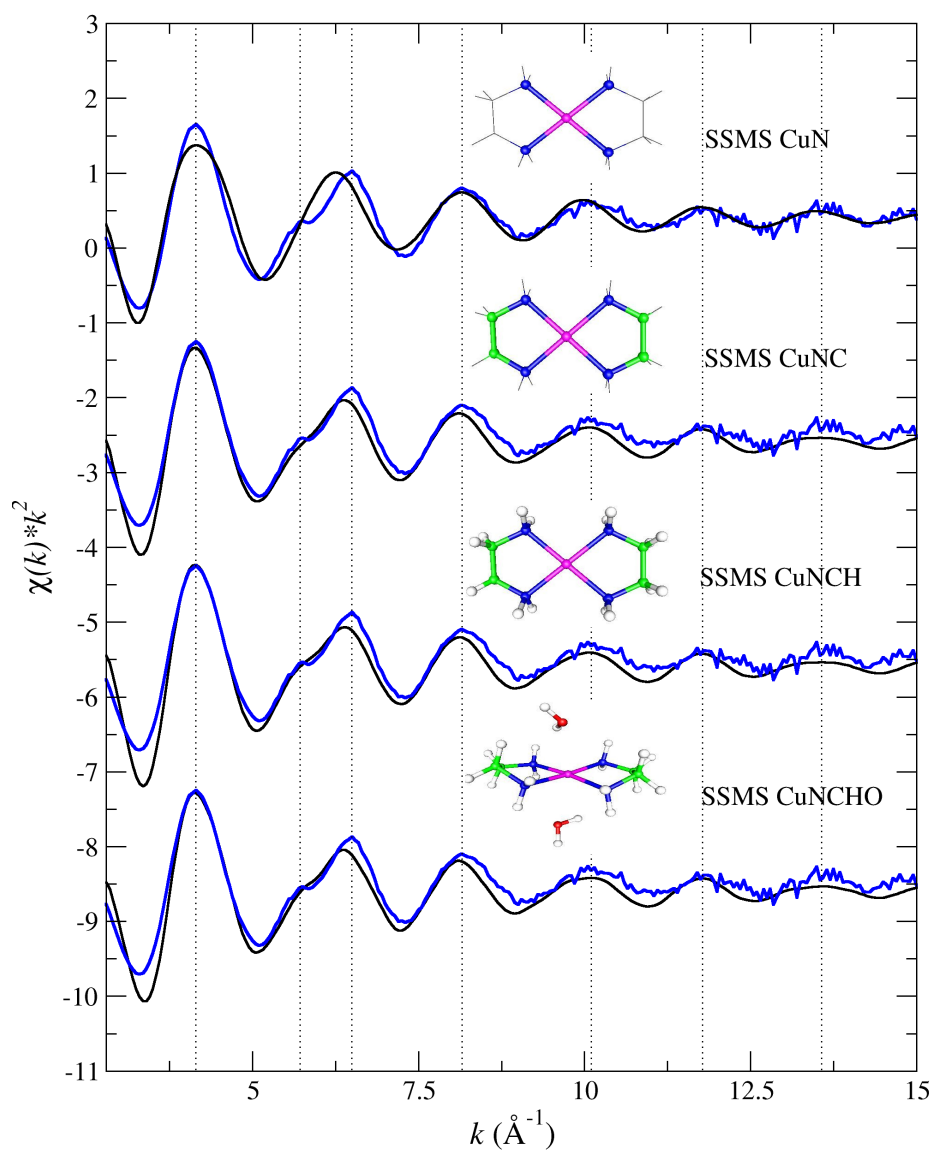


Figura 5.26: Descomposición del espectro EXAFS teórico del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenido de la trayectoria utilizando el funcional PBE-D.

mostró como una nueva molécula de agua se aproxima al átomo de Cu(II) del complejo coordinándose al mismo. Sin embargo, la distancia de coordinación encontrada para la molécula de agua axial sustituyente, 2.74 Å, es mayor al encontrado para la molécula de agua axial original, 2.41 Å, lo que nos deja duda del grado de asimetría axial o si la misma pudiera evolucionar en el tiempo hacia una hidratación simétrica.

Por otra parte, la hidratación de la región ecuatorial también muestra ciertas peculiaridades cuando se utilizan ambos funcionales, sobre todo en la capa de hidratación de los grupos aminos. Así, las RDFs N-O y N-H obtenidas de ambas trayectorias, indican que las interacciones por puente de hidrógeno establecidas en la simulación con el funcional PBE son más lineales que en el caso de la dinámica con el funcional PBE-D. La mayor linealidad de los puentes de hidrógeno imposibilita la entrada de otras moléculas de agua, con lo cual el número de moléculas de agua en la capa de hidratación del grupo amino es menor cuando se utiliza el funcional PBE. Además, el hecho de que la energía de interacción de los puentes de hidrógeno de la capa de hidratación de los grupos aminos sea mayor en la simulación con el funcional PBE nos indica que la ausencia de las dos moléculas de agua de la región axial puede ser debida a la competencia de este tipo de interacción con la interacción ion-dipolo que se establece entre el átomo de cobre y las moléculas de agua axiales. Esto se corrobora con las distintas estructuras optimizadas obtenidas utilizando el funcional PBE y PBE-D cuando se parte de una misma estructura inicial del complejo con dos moléculas de agua axiales colocadas de forma simétrica, cuyos resultados indican que cuando se utiliza el funcional PBE las moléculas de agua axiales se desplazan hacia los grupos aminos interaccionando con los mismos por doble puente de hidrógeno, mientras que el funcional PBE-D permite que una de las moléculas de agua axial permanezca como tal, desplazando la segunda molécula de agua hacia dos grupos aminos para formar un doble puente de hidrógeno.

En cuanto a la estructura y dinámica del complejo, las simulaciones en fase gas del complejo con ambos funcionales, PBE y PBE-D, nos proporciona estructuras promedio del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ prácticamente equivalentes. Sin embargo, las simulaciones en disolución del complejo muestran una estructura y dinámica del complejo diferente cuando se utiliza el funcional PBE y PBE-D.

Por un lado, el funcional PBE permite al complejo en disolución adoptar la conformación eclipsada durante 10 ps de la dinámica, al presentar una barrera conformacional más pequeña, 0.14 kcal/mol, que la obtenida con el funcional PBE-D, 0.37 kcal/mol.

Pero, quizás, el aspecto más relevante lo encontramos en la piramidalización del complejo en disolución. Así, aunque el valor del ángulo de piramidalización promedio obtenido con ambos funcionales son próximos entre sí, la frecuencia de inversión de dicho ángulo es muy distinta al pasar del funcional PBE al PBE-D. Así, en la simulación con el funcional PBE la frecuencia de inversión es alta con tiempos de permanencia en ambos hemisferios del mismo orden, mientras que en la simulación con el funcional PBE-D la frecuencia de inversión disminuye mostrando un tiempo de permanencia un orden de magnitud mayor para uno de los hemisferios. Por tanto, esto nos lleva a definir la piramidalización observada con el funcional PBE como una distorsión dinámica, mientras que por el contrario el funcional PBE-D daría lugar a una distorsión estática del complejo.

Por último, los espectros EXAFS teóricos obtenidos a partir de las trayectorias generadas nos indican, por un lado, que las diferencias estructurales y dinámicas del complejo en disolución con ambos funcionales no son observables en sus respectivos espectros, puesto que el espectro EXAFS con el funcional PBE presenta la misma frecuencia y amplitud que el obtenido con el funcional PBE-D y, por otro lado, que los únicos caminos de retrodispersión simple y múltiple que contribuyen a la señal EXAFS experimental son los correspondientes a los átomos de N y C de la primera y segunda capa de coordinación al ion Cu(II), respectivamente, con lo cual las moléculas de agua axiales no pueden ser detectadas a partir del ajuste del espectro EXAFS experimental, lo que conllevaría a definir el complejo como plano-cuadrado.

El alto coste computacional de las dinámicas *ab initio* realizadas no nos permite seguir la evolución del sistema en ventanas de tiempo mayores a las analizadas para corroborar las diferencias encontradas en la estructura de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución, así como el distinto comportamiento estructural y dinámico del complejo utilizando el funcional PBE y PBE-D. Esto nos lleva a plantearnos la necesidad de desarrollar un potencial flexible del sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$, que nos permita mediante Dinámica Molecular clásica obtener trayectorias más largas donde sea posible estudiar todos los aspectos más relevantes encontrados en las dinámicas *ab initio* en relación a la estructura piramidalizada del complejo y a la hidratación axial asimétrica entorno al ion Cu(II).

5.9. Bibliografía

1. Bjerrum, J. *Metal Ammine Formation in Aqueous Solution*; P. Haase & Son, Copenhagen, 1941.
2. Calvin, M.; Bailes, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 68, 953.
3. Irving, H.; R, S. P. W.; Ferrett, D. S.; Williams, A. E. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3494.
4. Cotton, F. A.; Harris, F. E. *J. Phys. Chem.* **1955**, 59, 1203.
5. Tomic, E. A.; Bernard, J. L. *Anal. Chem.* **1962**, 34, 632.
6. Sano, M.; Maruo, T.; Yamatera, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3287.
7. Fujita, T.; Ohtaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3276.
8. Inada, Y.; Ozutsumi, K.; Funahashi, S.; Soyama, S.; Kawashima, T.; Tanaka, M. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3010.
9. Carrera, F.; Sánchez Marcos, E.; Merklung, P. J.; Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6674.
10. Clark, S. J.; Segall, M. D.; Pickard, C. J.; Hasnip, P. J.; Probert, M. J.; Refson, K.; Payne, M. C. *Z. Kristallogr.* **2005**, 220, 567.
11. McNellis, E. R.; Meyer, J.; Reuter, K. *Phys. Rev. B* **2009**, 80, 205414.

12. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
13. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396.
14. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787.
15. Tkatchenko, A.; Scheffler, M. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 073005.
16. Zou, B.; Dreger, K.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S.; Schäfer, H. J.; Fuchs, H.; Chi, L. *Langmuir* **2005**, 21, 1364.
17. Piacenza, M.; Grimme, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14841.
18. Piacenza, M.; Grimme, S. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, 6, 1554.
19. Parac, M.; Etinski, M.; Peric, M.; Grimme, S. *J. Chem. Theor. Comp.* **2005**, 1, 1110.
20. Grimme, S. *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4571.
21. Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4460.
22. VandeVondele, J.; Mohamed, F.; Krack, M.; Hutter, J.; Sprik, M.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 014515.
23. Grossman, J. C.; Schwegler, E.; Draeger, E. W.; Gygi, F.; Galli, G. *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 300.
24. Todorova, T.; Seitsonen, A. P.; Hutter, J.; Kuo, I. W.; Mundy, C. J. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 3685.
25. Vanderbilt, D. *Phys. Rev. B* **1990**, 41, 7892.
26. Laasonen, K.; Car, R.; Lee, C.; Vanderbilt, D. *Phys. Rev. B* **1991**, 43, 6796.
27. Laasonen, K.; Pasquarello, A.; Lee, C.; Car, R.; Vanderbilt, D. *Phys. Rev. B* **1993**, 47, 10142.
28. Leimkuhler, B.; Noorizadeh, E.; Theil, F. *J. Statist. Phys.* **2009**, 135, 261.
29. Ankudinov, A. L.; Ravel, B.; Rehr, J. J.; Conradson, S. D. *Phys. Rev. B* **1998**, 58, 7565.
30. Rehr, J. J.; Albers, R. C. *Rev. Mod. Phys.* **2000**, 72, 621.
31. Ankudinov, A. L.; Nesvizhskii, A. I.; Rehr, J. J. *Phys. Rev. B* **2003**, 67, 115120.

Desarrollo de un modelo clásico flexible del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución. Análisis energético y estructural mediante Dinámica Molecular.

6.1. Del CuPc rígido al $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ flexible.

El objetivo de construir un potencial de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ nos lleva, en primer lugar, a establecer una estrategia para el desarrollo del mismo. Para tal fin resulta de gran ayuda nuestra experiencia previa en el desarrollo del potencial de interacción $\text{CuPc-H}_2\text{O}$, así como la información sobre la flexibilidad del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ que nos aportan las simulaciones de Dinámica Molecular *ab initio* vistas en el capítulo anterior. En esta estrategia el primer paso es conocer las diferencias en el entorno de coordinación del Cu(II) desde el CuPc al $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

En el caso del CuPc, habíamos considerado que el complejo era rígido debido al efecto macrocíclico del ligando ftalocianina y a la estabilización del complejo por su alta aromaticidad. Sin embargo, el ligando etilendiamina (en) al tratarse de un ligando neutro y no presentar dobles enlaces en su estructura no presenta ninguno de los factores de estabilización del ligando ftalocianina, lo cual se traduce en una mayor flexibilidad del complejo, como ya se ha comprobado a través de las simulaciones de Dinámica Molecular *ab initio* realizadas en el capítulo anterior.

Con el objeto de conocer las diferencias en cuanto a la rigidez de los complejos de Cu(II) en base a los enlaces Cu-N al pasar de estar coordinado a un ligando macrocíclico a un ligando bidentado, hemos de poner especial interés en conocer cómo varía el carácter covalente, las distancias y fluctuaciones del enlace Cu-N al pasar de CuPc al $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

6.1.1. Análisis del carácter de los enlaces Cu-N mediante AIM.

El carácter de un enlace puede ser estudiado mediante la teoría de átomos en moléculas (Atoms in Molecules, AIM).^{1,2} Para llevar a cabo este estudio partimos de la densidad electrónica de las estructuras optimizadas de CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas del cálculo cuántico a nivel DFT(BHHLYP) con base 6-31g(d). De forma que el análisis de la función de onda ha sido realizado utilizando la teoría de átomos en moléculas (AIM) implementado en el programa AIM2000.³

Las Figuras 6.1 y 6.2 muestran los puntos críticos de enlace, BCP, (esferas de color rojo) y los puntos críticos de anillo, RCP, (esferas de color amarillo) para las estructuras CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ para los cuales han sido calculados su densidad electrónica $\rho(r_c)$ y su laplaciana $\nabla^2\rho(r_c)$.

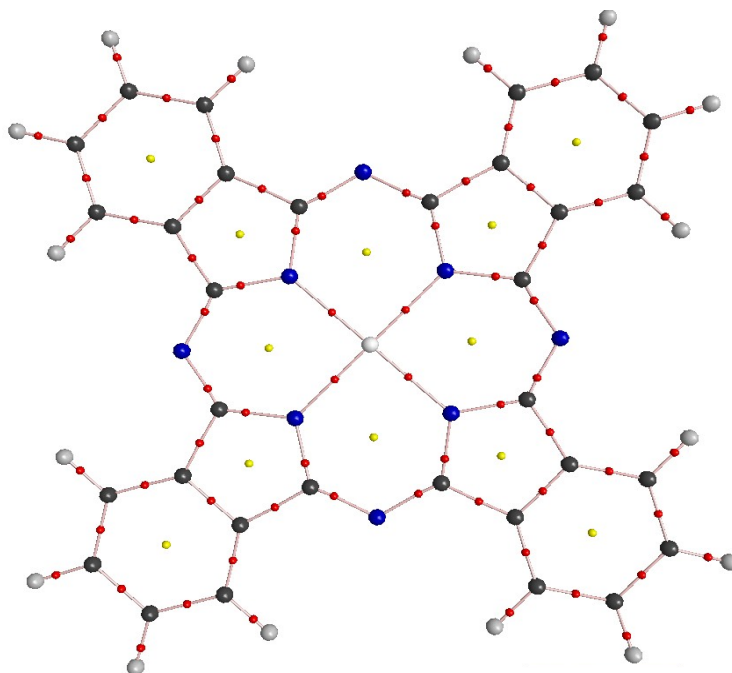


Figura 6.1: Estructura del CuPc obtenida mediante el análisis AIM. Las esferas rojas y amarillas indican los puntos críticos de enlace BCP y los puntos críticos de anillo RCP, respectivamente, mientras que las líneas muestran los caminos de enlace.

Ya que lo que nos interesa conocer es el carácter de los enlaces Cu-N en ambos complejos, nos centraremos en estudiar la densidad electrónica $\rho(r_c)$ y su

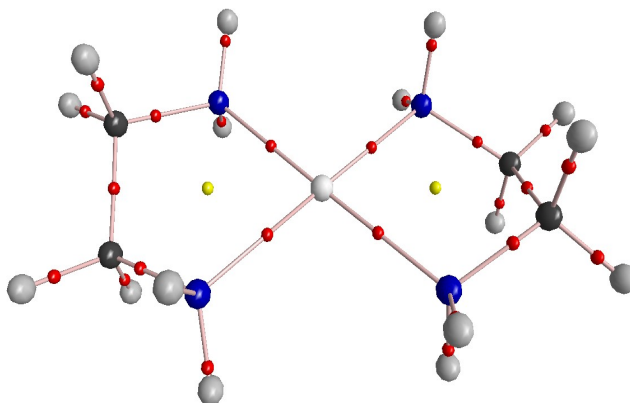


Figura 6.2: Estructura del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenida mediante el análisis AIM. Las esferas rojas y amarillas indican los puntos críticos de enlace BCP y los puntos críticos de anillo RCP, respectivamente, mientras que las líneas muestran los caminos de enlace.

laplaciana $\nabla^2\rho(r_c)$ para estos enlaces. La Tabla 6.1 recoge los valores calculados de $\rho(r_c)$ y $\nabla^2\rho(r_c)$ para los enlaces Cu-N, tanto para el complejo CuPc como $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Tabla 6.1: Valores obtenidos del análisis AIM para la densidad electrónica $\rho(r_c)$ [a.u.] y la laplaciana de la densidad electrónica $\nabla^2\rho(r_c)$ [a.u.] en los puntos críticos de enlace Cu-N de los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

	CuPc	$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$
$\rho(r_c)$	0.098	0.086
$\nabla^2\rho(r_c)$	0.386	0.285

Los valores de la laplaciana $\nabla^2\rho(r_c)$ son mayor que cero para ambos complejos, lo cual según la teoría de AIM correspondería a una interacción de capa cerrada característica de los enlaces iónicos como los enlaces de hidrógeno y las interacciones de van der Waals. Sin embargo, tal y como sugirieron Cramer y Kraka,^{4,5} así como, el propio Bader,⁶ cuando se trata de enlaces que contienen metales la naturaleza del enlace viene dada por la densidad de energía total en el punto crítico de enlace H_C , con lo cual necesitamos conocer el valor de la densidad de energía cinética G_C y de la energía potencial V_C .

La Tabla 6.2 recoge los valores de densidad de energía cinética G_C , potencial V_C y total H_C para los enlaces Cu-N del CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Los valores negativos obtenidos para la densidad de energía total H_C en el

Tabla 6.2: Valores obtenidos del análisis AIM para la densidad de energía cinética G_C , potencial V_C y total H_C en los puntos críticos de enlace Cu-N de los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

	CuPc	$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$
G_C	0.135	0.105
V_C	-0.174	-0.138
H_C	-0.039	-0.033

BCP nos indica que el tipo de interacción es parcialmente covalente.^{7,8} En los casos donde el enlace es parcialmente covalente, pequeñas diferencia en el valor absoluto de H_C son más indicativas del carácter del mismo que en el caso de los enlaces covalentes para los cuales los valores negativos de H_C son consecuencia de $\nabla^2\rho(r_c)$ negativas y las diferencias entre dos enlaces siempre atienden a valores más altos.

Si comparamos, en nuestro caso, los valores absolutos de H_C para CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ observamos como los enlaces Cu-N en el complejo CuPc presentan una densidad de energía en el BCP algo más grande que en el $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$. Esto nos lleva a la conclusión que los enlaces Cu-N del CuPc tienen un mayor carácter covalente que los de $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, con lo cual se tendrían enlaces más flexibles en el caso del complejo bidentado.

Estos resultados son coherentes con los resultados obtenidos de las simulaciones de Dinámica Molecular *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

6.1.2. Distancia y factores de DW del enlace Cu-N

Al igual que existen diferencias en el carácter covalente de los enlaces Cu-N para CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ también se encuentran distancia de enlaces Cu-N distintas para ambos complejos, las cuales contrastan bastante bien con las obtenidas del ajuste del espectro EXAFS experimental.⁹

Los resultados de distancias de enlace Cu-N obtenidas teórica y experimentalmente se recogen en la Tabla 6.3.

Tabla 6.3: Distancias de enlace Cu-N para los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas teóricamente, a partir de la estructura optimizada a nivel DFT(BHLYP) con base 6-31g(d), y experimentalmente, a partir del espectro EXAFS.

	CuPc	$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$
Teor.	1.95	2.00
Exp.	1.95	2.01

Además de la buena estimación de las distancias de enlace experimentales, se corrobora como el CuPc presenta distancias de enlace metal-ligando más cortas en comparación con las del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, la cual puede ser impuesta por el tamaño

de la cavidad central del anillo de ftalocianina. Este hecho concuerda con los resultados encontrados por el análisis AIM para CuPc frente a $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Más allá de la distancia de enlace, son sus fluctuaciones las que nos llevan a corroborar la conclusión relativa a la flexibilidad de los complejos realizada en base al análisis del enlace. Así, la Tabla 6.4 recoge los factores de Debye-Waller (DW) de los enlaces Cu-N, es decir sus fluctuaciones estructurales, obtenidas del ajuste del espectro EXAFS experimental.⁹

Tabla 6.4: Debye-Waller (DW) de las distancias de enlace Cu-N para los complejos CuPc y $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas experimentalmente a partir del espectro EXAFS.

	$\sigma_{\text{Cu-N}}^2 (\text{\AA}^2)$
CuPc	0.0008
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$	0.0036

El factor de DW experimental asociado al enlace Cu-N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, próximo al valor 0.0045 \AA^2 encontrado en la simulación de Dinámica Molecular *ab initio*, presenta un orden de magnitud mayor que el del complejo CuPc.

Esto pone de manifiesto la mayor flexibilidad del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ frente a la rigidez del CuPc, como ya habíamos interpretado por la diferencia del carácter parcialmente covalente de sus enlaces Cu-N.

La mayor flexibilidad del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ nos fuerza a establecer una estrategia para el desarrollo del potencial de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$ diferente a la llevada a cabo para $\text{CuPc}-\text{H}_2\text{O}$, puesto que ahora es necesario reproducir la flexibilidad del complejo.

6.2. Desarrollo del potencial de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$

La estrategia a seguir en el desarrollo de un potencial de interacción *ab initio* $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$ se realizó en dos etapas. En la primera se desarrolló un potencial flexible para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ que reprodujese de manera razonable el comportamiento intramolecular y en una segunda etapa se ajustó un potencial intermolecular que fuese capaz de reproducir las energías de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$ de la superficie de energía potencial cuántica de estas dos unidades.

Antes de adentrarnos en el desarrollo de los potenciales intra e intermolecular, es necesario escoger un nivel de cálculo adecuado, para lo cual nos será de gran ayuda el estudio previo realizado para el CuPc.

En esa ocasión debido al tamaño del complejo, se decidió realizar los cálculos a nivel DFT(BHLYP/6-31g(d)). Sin embargo, la talla del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ y la necesidad de describir los cambios de interacción asociados a la flexibilidad del complejo, aconsejaron realizar los cálculos a nivel MP2, los cuales aunque presentan un mayor coste computacional frente al nivel DFT son asumibles para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en comparación con el CuPc.

En cuanto al conjunto de bases utilizadas para llevar a cabo los cálculos a nivel MP2, para el átomo de Cu se decidió utilizar el pseudopotencial relativista Dirac-

Fock MDF de Stuttgart/Dresden¹⁰ aumentado con una función f de polarización. Este pseudopotencial sustituye al conjunto de bases de Wachter-Hay basado en todos los electrones¹¹ y es, ampliamente, empleada en la descripción de complejos de Cu(II).¹²⁻¹⁶

En el caso de los átomos de N, C e H de los ligandos etilendiamina se empleó la base aug-cc-pVDZ, que incorpora tanto funciones de polarización como difusas.

6.2.1. Modelo flexible del potencial intramolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$

El desarrollo de un potencial de interacción flexible para reproducir las deformaciones del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ se realiza en base a los modos normales de vibración del complejo.

La no existencia de un potencial publicado que describa la interacciones Cu-N presentes en el complejo bis-etilendiamina de cobre nos fuerza en primer lugar a desarrollar los parámetros de enlace y de ángulo entorno al átomo de cobre, los cuales, posteriormente, pueden ser acoplados a los parámetros de campos de fuerza publicados para los enlaces N-C, N-H, C-C y C-H presentes en los ligandos etilendiamina con el objeto de obtener una descripción completa de la flexibilidad del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Para ello, el primer paso, fue optimizar la estructura del complejo bis-etilendiamina de cobre a nivel MP2 con el conjunto de bases MDF(1f)(Cu)/AUG-cc-pVDZ(N,C,H).

A partir de la estructura optimizada se calcularon las frecuencias de vibración al mismo nivel de cálculo, las cuales al ser todas positivas nos confirma que la estructura optimizada representa un mínimo real. El análisis de los 69 modos normales de vibración nos lleva a escoger los modos normales que afectan a la distancia de los enlaces de Cu-N, así como a los ángulos de enlace N-Cu-N, de forma que nos puedan dar una descripción completa de sus movimientos y fluctuaciones.

Entre los modos normales con una frecuencia asociada menor que atienden a las distancias y ángulos mencionados, nos encontramos, en primer lugar, con dos modos normales de flexión (Figura 6.3), uno correspondiente a la torsión de uno de los ligandos etilendiamina con respecto al otro y un segundo modo normal de flexión fuera del plano, en el cual los dos ligandos etilendiamina cierran su ángulo N-Cu-N provocando la salida del plano del átomo de cobre, lo cual se conoce como *piramidalización*.

Además de los modos normales de flexión, aparecen tres modos normales de tensión, uno correspondiente a una tensión simétrica donde todos los enlaces Cu-N se alargan y acortan a la vez con una misma frecuencia (Figura 6.4) y otros dos modos normales de tensión asimétrica (Figura 6.5).

La clasificación de los dos modos normales de tensión asimétrica viene dada por el desplazamiento dos a dos de los nitrógenos de cada ligando etilendiamina, de forma que denominamos tensión asimétrica *trans* cuando los nitrógenos de cada ligando etilendiamina en posiciones trans uno con respecto a otro presentan un mismo desplazamiento en distinto sentido, mientras que se denomina tensión asimétrica *cis* cuando los nitrógenos en posiciones cis uno con respecto a otro presentan un mismo desplazamiento, alargándose o acortándose a la vez.

Seleccionados los modos normales que vamos a tener en cuenta en el desarrollo del potencial intramolecular del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, se procedió a establecer una

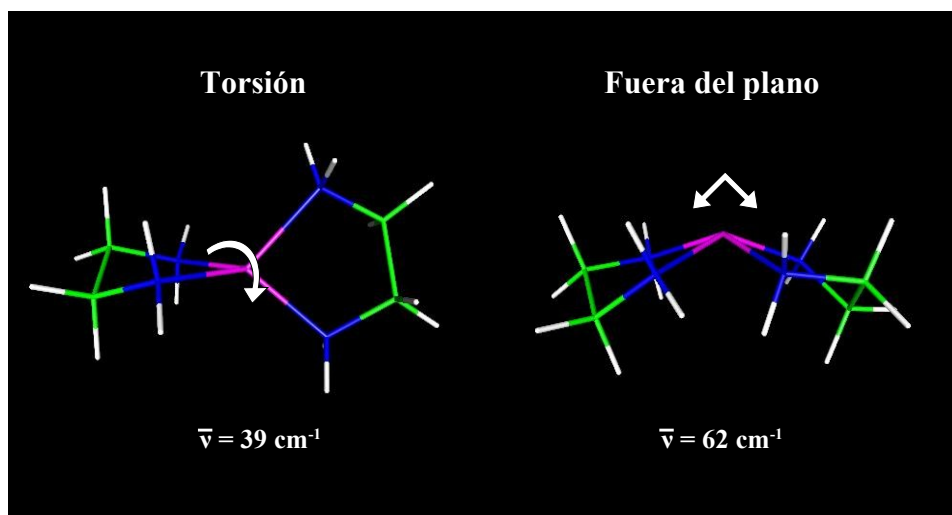


Figura 6.3: Modos normales de torsión y fuera de plano de los ángulos de enlace N-Cu-N representados en la parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente.

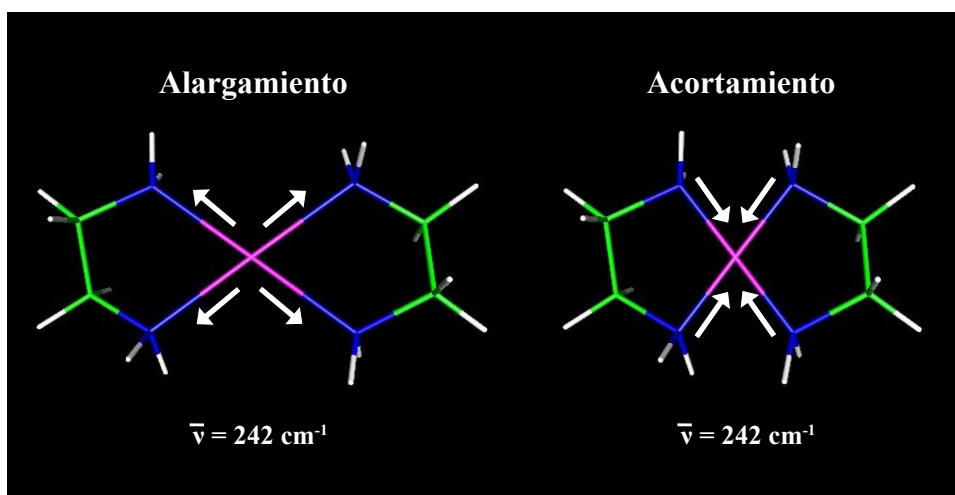


Figura 6.4: Modo normal de tensión simétrica donde los enlaces Cu-N se alargan y se acortan a la vez como se representa en la parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente.

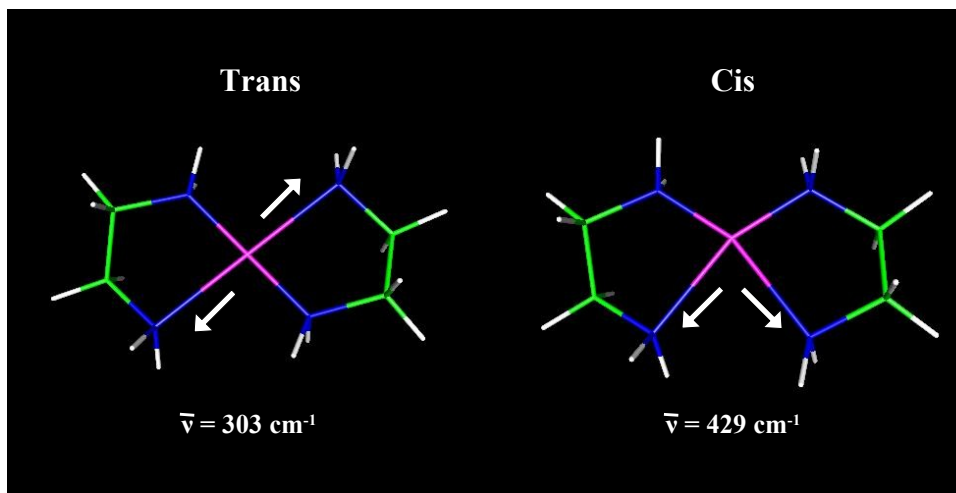


Figura 6.5: Modos normales de tensión asimétrica *trans* y *cis* de la distancia de enlace Cu-N representados en la parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente.

estrategia que permitiera calcular las energías de deformación del complejo siguiendo los cinco modos normales. La Tabla 6.5 recoge el rango de valores (mínimo y máximo), así como el tamaño de paso de muestreo, tenido en cuenta en cada una de las deformaciones siguiendo el modo normal correspondiente.

Tabla 6.5: Rango de valores (mínimo y máximo) y tamaño de paso de muestreo de las deformaciones siguiendo los modos normales de flexión de torsión y fuera del plano, y los modos normales de tensión simétrica y asimétrica (*trans* y *cis*).

Modo Normal	Rango	Paso
F. Torsión	[90-180] °	1°
F. Fuera Plano	[130-180] °	1°
T. Sim.	[1.70-2.30] Å	0.01 Å
T. Asim. <i>Trans</i>	[1.70-2.00] Å	0.01 Å
T. Asim. <i>Cis</i>	[1.70-2.00] Å	0.01 Å

En total se muestrearon más de 200 configuraciones de deformación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, para cada una de las cuales se realizó un cálculo puntual MP2, evaluándose la energía de deformación cuántica (E_{def}) correspondiente teniendo en cuenta la energía de la estructura optimizada del complejo como energía de referencia (Ecuación 6.1).

$$E_{def} = E_{([\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+})_{def}} - E_{([\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+})_{opt}} \quad (6.1)$$

Una vez obtenidas las estructuras y energías de deformación cuánticas se procedió al ajuste por mínimos cuadrados de todos los puntos muestreados. En el ajuste de todos los puntos fue necesario probar con distintas funciones armónicas para las distancias e incluso funciones cosenoidales para los ángulos antes de llegar al conjunto de funciones que permiten obtener el mejor ajuste de todos los modos normales muestreados.

La forma funcional adoptada para la construcción del potencial intramolecular y que mejor ajusta las energías de deformación del complejo es una combinación lineal de cinco funciones armónicas (Ecuación 6.2).

$$E_{\text{def}} = \frac{1}{2}k_r(r - r_0)^2 + \frac{1}{2}k_\alpha(\alpha - \alpha_0)^2 + \frac{1}{2}k_\beta(\beta - \beta_0)^2 + \frac{1}{2}k_\gamma(\gamma - \gamma_0)^2 + \frac{1}{2}k_\delta(\delta - \delta_0)^2 \quad (6.2)$$

El primer término de la Ecuación 6.2 es una función armónica de enlace cuyo parámetro de ajuste k_r responde a la distancia Cu-N, mientras que los restantes términos corresponden a cuatro funciones armónicas de ángulo, siendo k_α , k_β , k_γ y k_δ los parámetros de ajuste de los ángulos X-Cu-X, $\text{N}_{1,2}\text{-Cu-N}_{1,2}$, $\text{N}_1\text{-Cu-N}_2$ y C-N-Cu, respectivamente.

Denominamos N_1 y N_2 a los átomos de nitrógeno que pertenecen a distintos ligandos etilendiamina y X a la posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina (Figura 6.6).

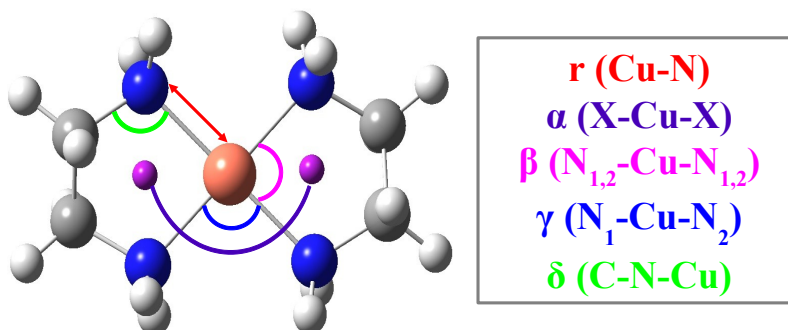


Figura 6.6: Representación de los parámetros de ajuste de enlace (r) y de ángulo (α , β , γ y δ) utilizados en el desarrollo del potencial intramolecular del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

La Figura 6.7 muestra la buena correlación obtenida entre las energías de deformación cuánticas y las ajustadas a partir de la forma funcional de la Ecuación 6.2, siendo la desviación estándar del ajuste σ igual a 0.8 kcal/mol.

La Tabla 6.6 recoge los parámetros de enlace y de ángulo (r , α , β , γ y δ) obtenidos como resultado del ajuste del potencial, así como los valores de mínimo de las variables estructurales de enlace y de ángulo (r_0 , α_0 , β_0 , γ_0 y δ_0).

Una vez obtenidos los parámetros de enlace y de ángulo entorno al átomo de cobre, es necesario acoplar éstos a los parámetros de un campo de fuerza

6. DESARROLLO DE UN MODELO CLÁSICO FLEXIBLE DEL COMPLEJO $(\text{Cu}(\text{en})_2)^{2+}$.

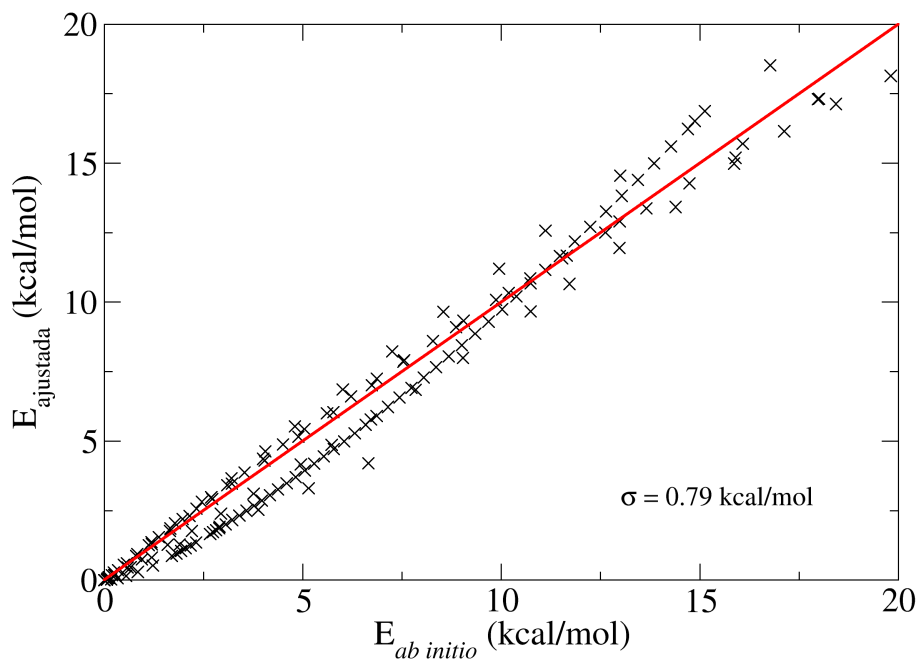


Figura 6.7: Representación de la energía de deformación ajustada frente a la energía de deformación cuántica para $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Tabla 6.6: Parámetros de enlace y ángulo (k_r , k_α , k_β , k_γ y k_δ) y valores de mínimo de las variables estructurales de enlace y ángulo (r_0 , α_0 , β_0 , γ_0 y δ_0) de la función de ajuste de energía de deformación.

k_r	159.42 kcal/(mol·Å ²)
r_0	2.05 Å
k_α	64.84 kcal/(mol·rad ²)
α_0	180.0°
k_β	109.38 kcal/(mol·rad ²)
β_0	84.6°
k_γ	71.35 kcal/(mol·rad ²)
γ_0	95.4°
k_δ	70.81 kcal/(mol·rad ²)
δ_0	109.2°

publicado para describir todos los demás enlaces y ángulos presentes en los ligandos etilendiamina. Este acoplamiento requirió de sucesivas aproximaciones, partiendo, en un principio, de los parámetros del campo de fuerzas OPLS,^{17,18} el cual asume funciones harmónicas para describir las distancias y ángulos de enlaces, mientras para los ángulos diedros utiliza una combinación de tres funciones coseno (Ecuación 6.3).

$$E_{\text{intra}} = \sum_i k_{b,i}(b - b_{0,i})^2 + \sum_i k_{\theta,i}(\theta - \theta_{0,i})^2 + \sum_i \left[\frac{1}{2} V_{1,i}(1 + \cos\phi_i) + \frac{1}{2} V_{2,i}(1 + \cos 2\phi_i) + \frac{1}{2} V_{3,i}(1 + \cos 3\phi_i) \right] \quad (6.3)$$

Las aproximaciones se llevaron a cabo comparando las RDFs de todos los pares de átomos del complejo obtenidas a partir de la trayectoria de la simulación *ab initio* del complejo en fase gas, utilizando PBE con dispersión, y la trayectoria de una simulación clásica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas, utilizando los parámetros desarrollados y acoplados a los del campo de fuerzas OPLS.

La simulación *ab initio* del complejo en fase gas se realizó con el programa CASTEP^{19,20} bajo las condiciones descritas en el capítulo anterior, mientras que para la simulación clásica se utilizó el programa DL POLY 2 (version 2.18)²¹ bajo el colectivo NVT utilizando el termostato Nosé-Hoover a 300 K con un tiempo de paso de 0.5 fs hasta completar 1 ns de producción.

La primera comparación entre las RDFs *ab initio* y clásicas mostraron un buen comportamiento de los parámetros desarrollados y acoplados, sobre todo para los pares Cu-N y Cu-C y N-C, mostrando sólo pequeñas desviaciones los pares que involucran a los átomos de H de los grupos aminos NH_2 (HN) y de los grupos metilenos CH_2 (HC), Cu-H, N-H y C-H. Por ello se modificaron únicamente los parámetros OPLS utilizados en la descripción de estas interacciones y se repitió la simulación clásica en fase gas obteniendo una nueva trayectoria.

Este proceso se repitió hasta obtener los parámetros de enlace y ángulo en los que intervenían los átomos de H que más aproximaban las RDFs *ab initio* y clásicas.

Las Figuras 6.8, 6.9 y 6.10 muestran las RDFs obtenidas de la simulación clásica y de la simulación *ab initio* para todos los pares de átomos del complejo tras la última aproximación.

La posición y anchura de los picos de las RDFs clásicas y *ab initio* dan cuenta del buen comportamiento del potencial intramolecular desarrollado.

Los parámetros de distancia enlace, así como los parámetros de ángulo de enlace y ángulo diedro obtenidos tras el refinamiento de los parámetros OPLS se recogen en las Tablas 6.7, 6.8 y 6.9, respectivamente.

6.2.2. Desarrollo del potencial intermolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$

El desarrollo de un potencial de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$ conlleva una exhaustiva exploración de su superficie de energía potencial, como se ha demostrado en el desarrollo del potencial de interacción $\text{CuPc}-\text{H}_2\text{O}$.

6. DESARROLLO DE UN MODELO CLÁSICO FLEXIBLE DEL COMPLEJO $(\text{Cu}(\text{en})_2)^{2+}$.

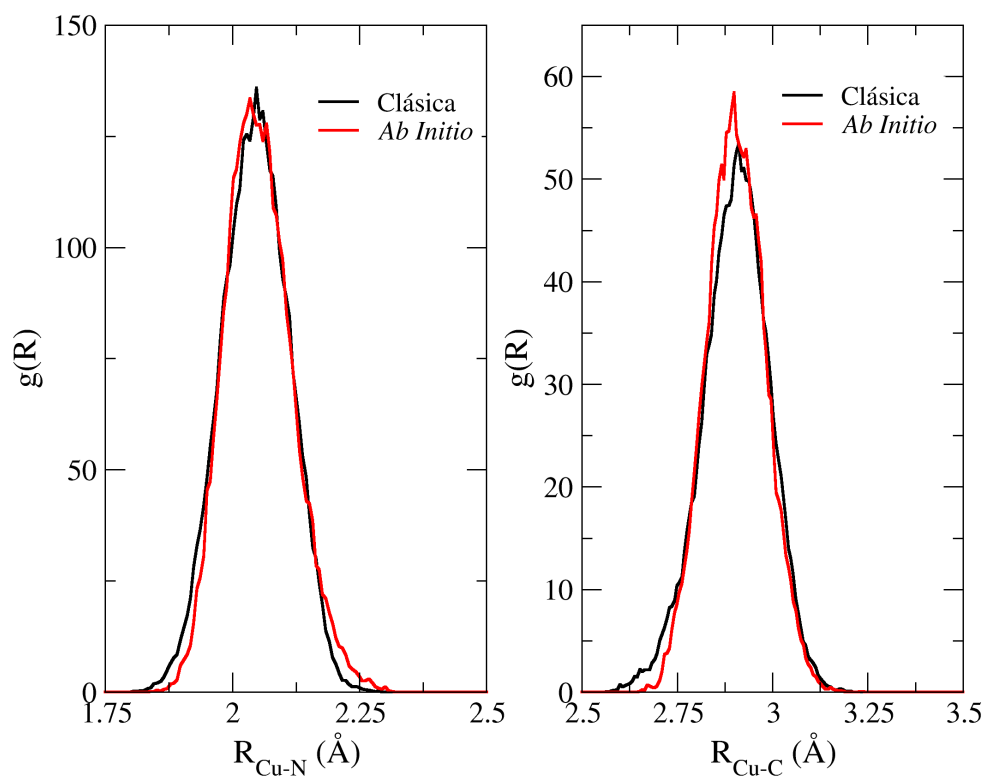


Figura 6.8: RDFs de los pares atómicos Cu-N y Cu-C obtenidas a partir de las trayectoria clásica y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas.

Tabla 6.7: Parámetros de enlace (k_b) y valores de mínimo (b_0).

Enlaces	$k_{b,i}$ (kcal/(mol·Å ²))	b_0 (Å)
N-C	382.0	1.48
N-HN	434.0	1.04
C-C	268.0	1.53
C-HC	340.0	1.11

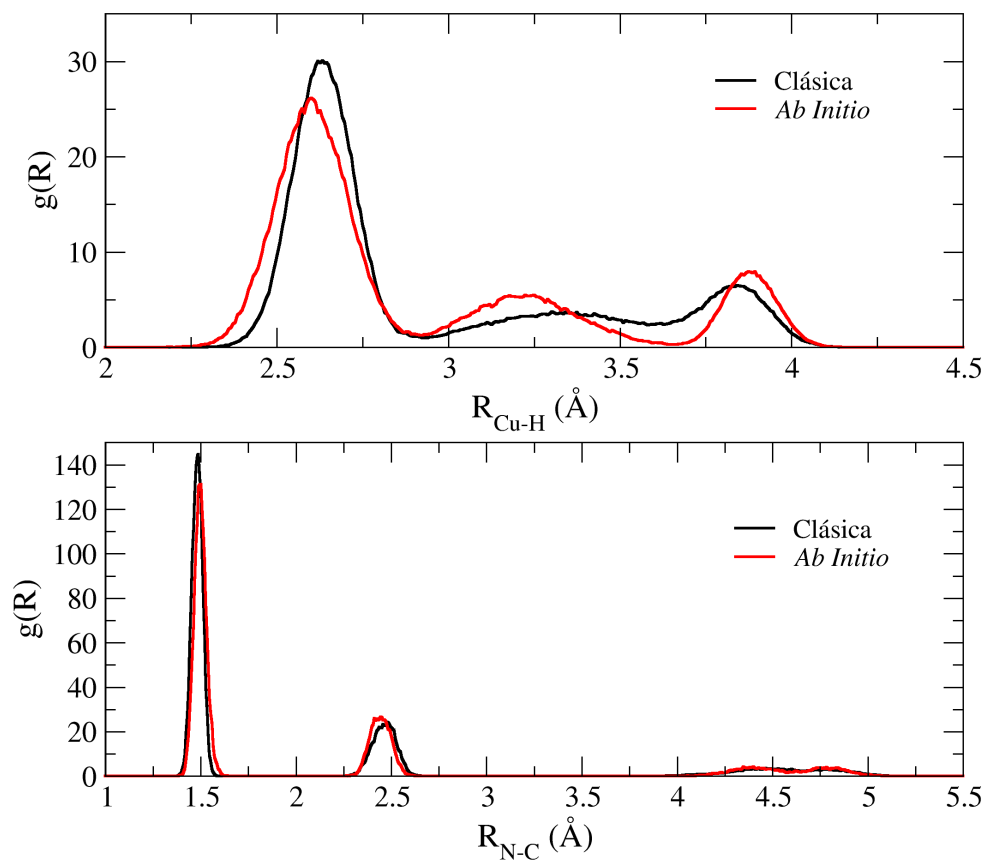


Figura 6.9: RDFs de los pares atómicos Cu-H y N-C obtenidas a partir de las trayectoria clásica y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas.

Tabla 6.8: Parámetros de ángulo de enlace ($k_{\theta,i}$) y valores de mínimo (θ_0).

Ángulos	k_{θ} (kcal/(mol·rad ²))	θ_0 (grados)
N-C-C	56.20	110.00
N-C-HC	35.00	107.50
C-N-HN	35.00	109.50
C-C-HC	37.50	110.10
HN-N-HN	43.60	109.51
HC-C-HC	33.00	109.01
HN-N-Cu	35.00	109.50

6. DESARROLLO DE UN MODELO CLÁSICO FLEXIBLE DEL COMPLEJO $(\text{Cu}(\text{en})_2)^{2+}$.

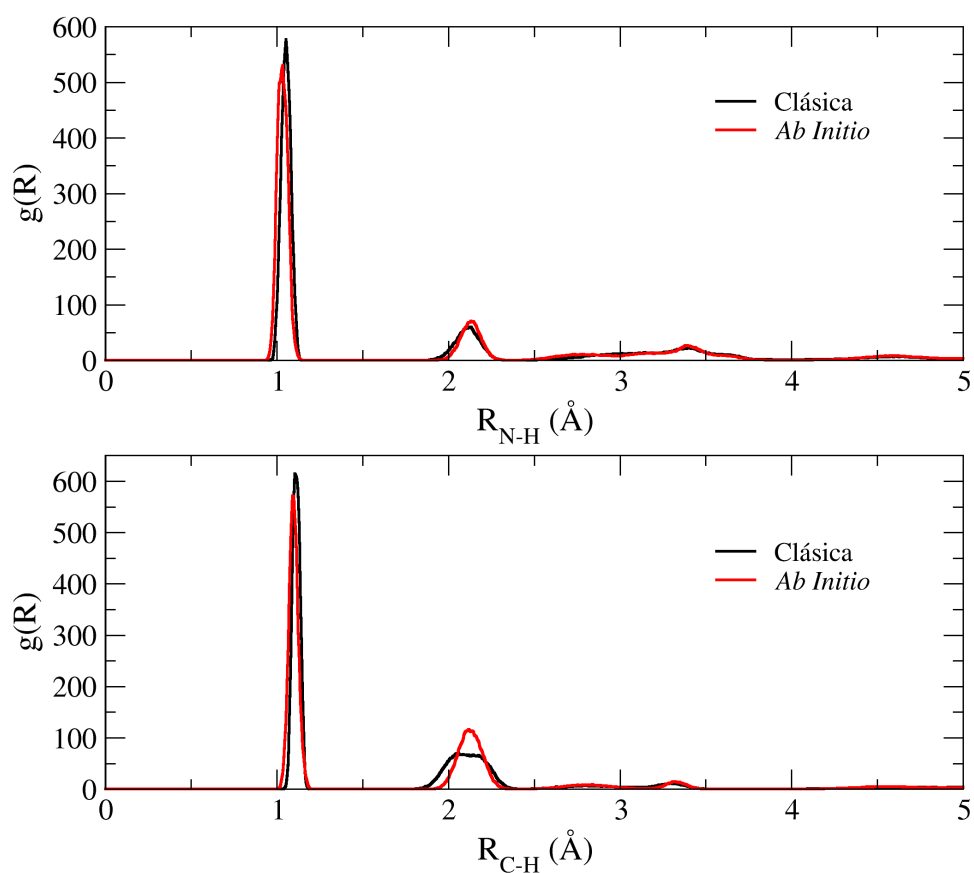


Figura 6.10: RDFs de los pares atómicos N-H y C-H obtenidas a partir de las trayectoria clásica y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas.

Tabla 6.9: Parámetros de ángulo diedro ($V_{1,i}$, $V_{2,i}$, $V_{3,i}$).

Ángulos diedros	$V_{1,i}$ (kcal/mol)	$V_{2,i}$ (kcal/mol)	$V_{3,i}$ (kcal/mol)
N-C-C-N	0.200	-0.417	0.418
N-C-C-HC	-1.013	-0.709	0.473
C-C-N-HN	0.200	-0.417	0.418
HN-N-C-HC	0.000	0.000	0.400
HC-C-C-HC	0.000	0.000	0.318

En este caso el nivel de cálculo para computar las energías de interacción cuánticas entre las dos unidades será el mismo que el utilizado en el desarrollo del potencial intramolecular.

Centrándonos en establecer una estrategia para explorar la superficie de energía potencial $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}$, debemos tener en cuenta que, a diferencia del complejo CuPc con simetría D_{4h} , el sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ presenta simetría D_2 debido a la salida fuera del plano, definido por el Cu y los cuatro átomos de N, de los grupos CH_2 . Esto se traduce en un mayor espacio configuracional a muestrear para el caso del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, de modo que será necesario explorar un cuarto de hemisferio alrededor del complejo. Para realizar el muestreo de la superficie de energía potencial se definieron tres variables espaciales (r , α y β) (Figura 6.11) con un determinado tamaño de paso y teniendo en cuenta cuatro posibles orientaciones de la molécula de agua por encima del plano que define el Cu y los cuatro átomos de N, manteniendo la geometría interna del agua fija a la del modelo de agua SPC/E.²²

En el caso del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, además del muestreo tomando como origen de coordenadas al átomo de Cu, debido a las interacciones por puente de hidrógeno que se establecen entre los átomos de H (HN) de los grupos aminos y el átomo de O de las moléculas de agua de su capa de hidratación, observadas en las dinámicas *ab initio*, fue necesario realizar un muestreo centrado en uno de los átomos de N.

La Tabla 6.10 recoge los rangos y pasos empleados para las tres variables.

Tabla 6.10: Rangos y pasos de las tres variables espaciales empleadas en la exploración de la superficie de energía potencial del sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}$, tomando como origen de coordenadas al átomo de Cu y a uno de los átomos de N.

Variable	Cu (0,0,0)		N (0,0,0)	
	Rango	Paso	Rango	Paso
r (Å)	1.5 - 6.0	0.1-0.25	3.0 - 5.5	0.25
α (°)	0 - 90	10	0 - 360	40
β (°)	0 - 80	10	0-80	20

En total del orden de 6500 cálculos cuánticos fueron realizados, calculando para cada uno de ellos la energía de interacción a partir de la energía total del sistema menos la energía de cada una de las unidades por separado (Ecuación 6.4).

$$E_{\text{int}}([\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}) = E_{[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}} - E_{[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}} - E_{\text{H}_2\text{O}} \quad (6.4)$$

Realizada la exploración de la superficie de energía potencial y calculadas las energías de interacción cuánticas para cada configuración muestreada, es necesario seleccionar una forma funcional y proceder al ajuste de las energías de interacción.

La función que mejor ajusta las energías de interacción cuánticas $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}$ muestreadas, al igual que ya ocurriera para la ftalocinina de cobre, presenta

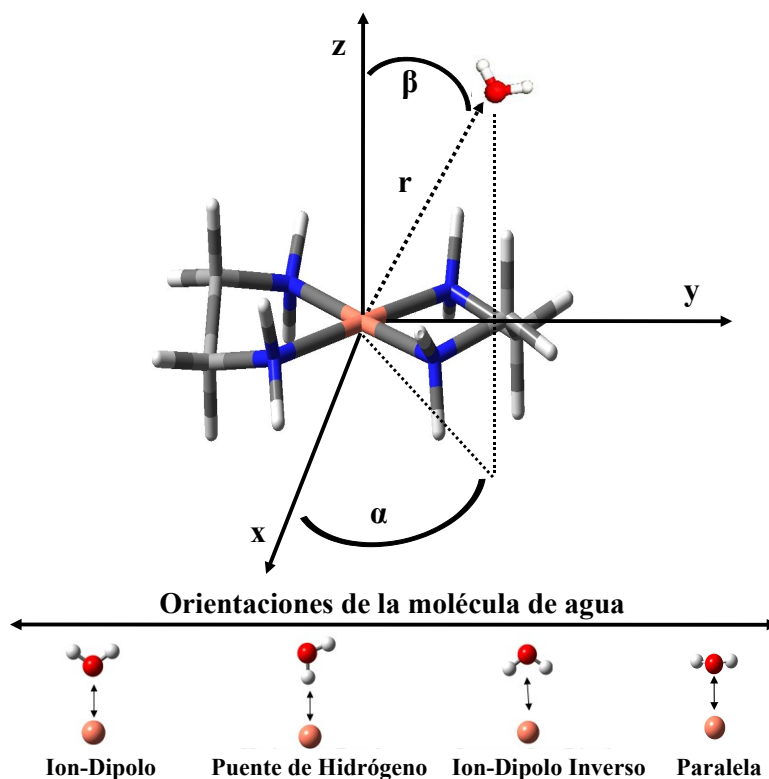


Figura 6.11: Prospección de la superficie de energía potencial $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$, tomando como origen de coordenadas al átomo de Cu.

tres términos algebraicos del tipo r^{-n} con $n = 6, 8, 10$ y un término de tipo exponencial Ae^{-Br} (Ecuación 6.5).

$$E_{[\text{Cu(en)}_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}} = \sum_i^{\text{sitios } [\text{Cu(en)}_2]^{2+}} \sum_j^{\text{sitios } \text{H}_2\text{O}} A_{ij}^{-Br_{ij}} + \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^8} + \frac{E_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (6.5)$$

Sólo se ajustan las interacciones de corto alcance (A_{ij} , C_{ij} , D_{ij} y E_{ij}) para cada par de tipos atómicos fijando el parámetro B con un valor igual para todos los pares atómicos ($B = 2 \text{ \AA}^{-1}$). Los pares de tipos atómicos se obtienen de la combinación de los tipos atómicos del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ y los de la molécula de agua. En el caso del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$, además de los tipos atómicos Cu, N y C fue necesario distinguir en distintos tipos atómicos a los átomos de H del complejo, puesto que los átomos de H de los grupos aminos (NH_2) presenta una naturaleza química distinta a los átomos de H de los grupos metilenos (CH_2). Por lo tanto, los pares atómicos serán los que resulten de la combinación entre los tipos atómicos del complejo (Cu, N, C, HN y HC) y los átomos de la molécula de agua (O y H).

6.2. Desarrollo del potencial de interacción $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$

Las cargas electrostáticas q_i del CuPc se obtienen del cálculo cuántico a nivel MP2 con el conjunto de bases MDF(1f)(Cu)/AUG-cc-pVDZ(N,C,O,H) por el método Merz-Kollman^{23,24} (Tabla 6.11) mientras que las cargas electrostáticas q_j del agua están definidas según el modelo de agua SPC/E.²²

Tabla 6.11: Cargas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas a través del método Merz-Kollman.

Tipos atómicos (i)	q_i
Cu	0.74
N	-0.51
C	-0.01
HN	0.29
HC	0.12

Realizado el ajuste por mínimos cuadrados se obtiene una desviación estándar σ de 3.7 kcal/mol, indicando la buena correlación entre la forma funcional del potencial utilizado respecto a las interacciones cuánticas calculadas. En la Figura 6.12 se puede observar la buena correlación existente entre la hipersuperficie potencial cuántica muestreada y los valores obtenidos por la función de la Ecuación 6.5.

La Tabla 6.12 contiene los coeficientes obtenidos como resultado del ajuste del potencial.

Tabla 6.12: Coeficientes de ajuste de la función de energía potencial $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$.

Pares atómicos ij	A_{ij} (kcal/mol)	C_{ij} (kcal \AA^6 /mol)	D_{ij} (kcal \AA^8 /mol)	E_{ij} (kcal \AA^{10} /mol)
Cu-O	-2629.40	-5985.50	7183.30	1975.27
Cu-H	-1575.24	-1056.25	103.43	810.39
N-O	410.85	4301.55	-54056.87	95447.59
N-H	646.61	775.64	-1474.52	697.17
C-O	-2382.02	-1180.90	-25816.36	51864.87
C-H	1808.38	2800.04	-5750.41	3089.60
HN-O	-125.69	-172.81	128.15	-26.54
HN-H	-135.12	-38.09	18.36	-2.30
HC-O	-41.83	-596.54	786.85	-290.35
HC-H	-196.55	-48.63	23.63	-2.93

$B = 2 \text{\AA}^{-1}$

Una vez construido el potencial, hemos de comprobar su buen comportamiento para las regiones que no han sido muestreadas en los cálculos cuánticos, para lo cual se realiza una representación tridimensional de la energía de interacción del complejo con una molécula de agua, manteniendo el valor de la coordenada

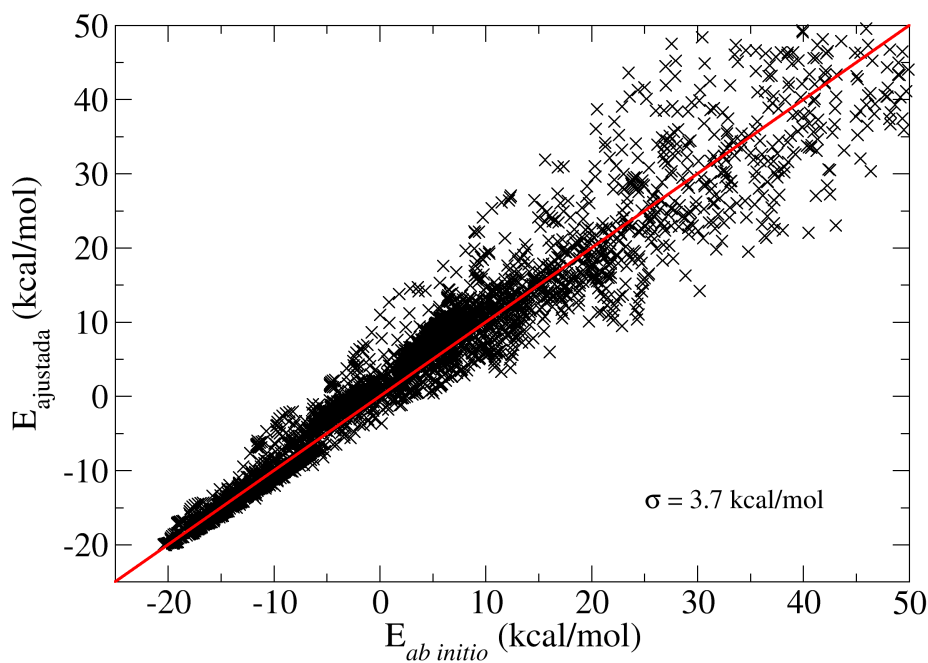


Figura 6.12: Representación de la energía de interacción ajustada con el potencial frente a la energía de interacción cuántica para $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

z constante, es decir del plano sobre el que descansa el átomo de oxígeno de la molécula de agua, y optimizando su orientación para cada punto de la superficie, manteniendo fijo el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en el plano xy , con el átomo de Cu en el origen de coordenadas y los cuatro átomos de N en la dirección de los ejes x e y . La representación tridimensional permite comprobar la ausencia de discontinuidades, picos o pozos anómalos, mientras que la proyección de contorno isoenergético da una visión más clara de las zonas más repulsivas y atractivas de la superficie (Figura 6.13). Así se puede comprobar como la región correspondiente al interior los anillos definidos entre los ligandos etilendiamina y el átomo de Cu es una zona repulsiva, frente a las zonas atractivas definidas en la región externa a los mismos.

6.3. Potencial clásico *vs.* dinámica *ab initio*

Con objeto de conocer la reproducibilidad en la interacción $\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-\text{H}_2\text{O}$ por parte del potencial clásico con respecto a las dinámicas *ab initio* llevadas a cabo en el capítulo anterior, se realizó un estudio comparativo de las principales curvas de energía de deformación del complejo y de energía de interacción con el agua

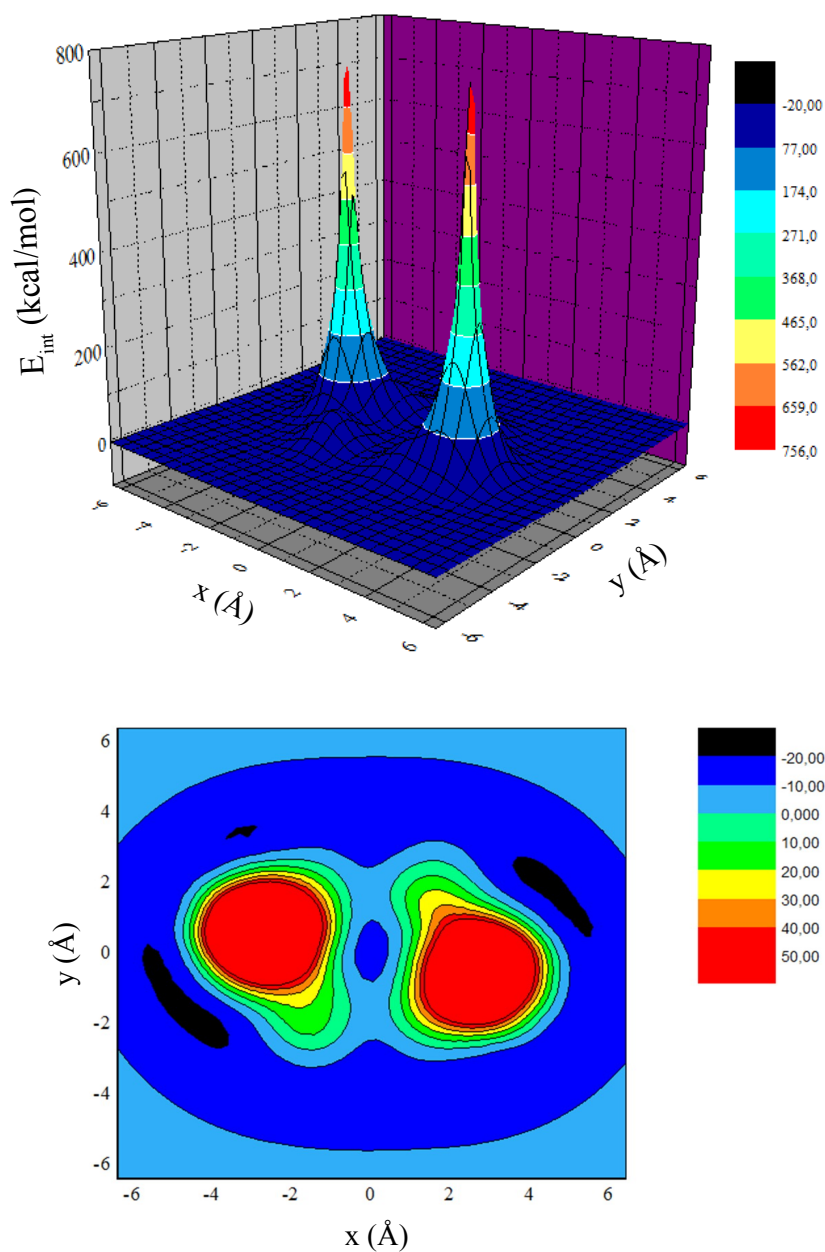


Figura 6.13: Superficie 3D de la energía de interacción y proyección de contorno isoenergético de $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ para el plano $z=2$ Å.

utilizadas en el desarrollo del potencial intra e intermolecular, respectivamente, frente a los resultados cuánticos obtenidos con el programa CASTEP utilizando ondas planas y el funcional PBE con dispersión.^{20,25,26}

Nos centramos únicamente en este funcional ya que da cuenta de la correlación electrónica en el cálculo de la energía de interacción de forma análoga al cálculo a nivel MP2 utilizado para construir nuestro potencial.

6.3.1. Potencial intramolecular $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$

En primer lugar analizaremos el comportamiento del potencial intramolecular, para lo cual calculamos las energías de deformación de las estructuras cuánticas tenidas en cuenta para el desarrollo del potencial intramolecular con el programa CASTEP utilizando p.w./PBE-D.

Las figuras 6.14, 6.15, 6.16, 6.17 y 6.18 representan las energías de deformación al nivel cuántico MP2 utilizado en el desarrollo del potencial, la energía ajustada por la función potencial (Ecuación 6.2) y la energía utilizando ondas planas (p.w.) y PBE con dispersión (PBE-D) para los puntos cuánticos siguiendo los cinco modos normales de vibración: flexión de torsión, flexión fuera del plano, tensión simétrica, tensión asimétrica *trans* y tensión asimétrica *cis*, respectivamente.

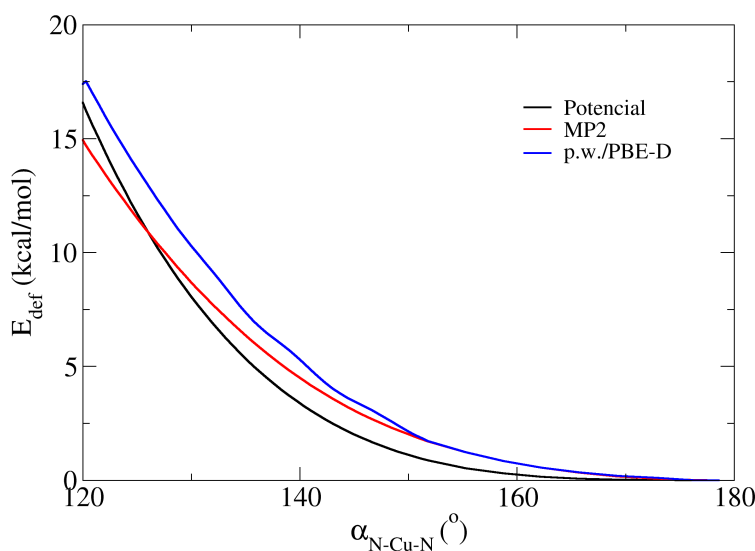


Figura 6.14: Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de flexión de torsión del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$.

Como se puede apreciar en las representaciones el nivel cuántico MP2 escogido para el desarrollo de potencial intramolecular, así como la función potencial ajustada, representa en buena medida la forma y las energías de deformación

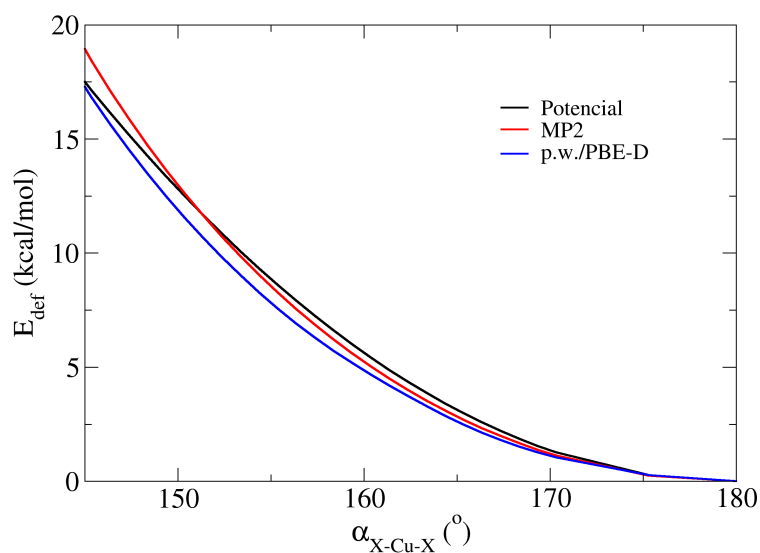


Figura 6.15: Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de flexión fuera del plano del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

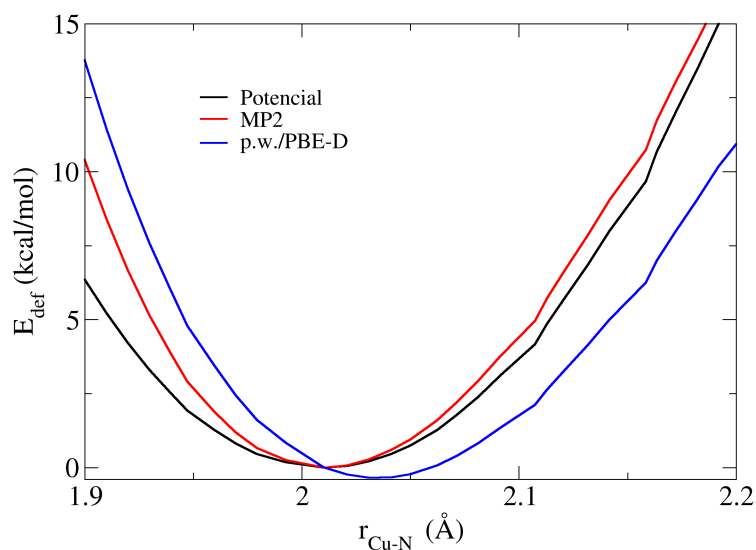


Figura 6.16: Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de tensión simétrica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

6. DESARROLLO DE UN MODELO CLÁSICO FLEXIBLE DEL COMPLEJO $(\text{Cu}(\text{en})_2)^{2+}$.

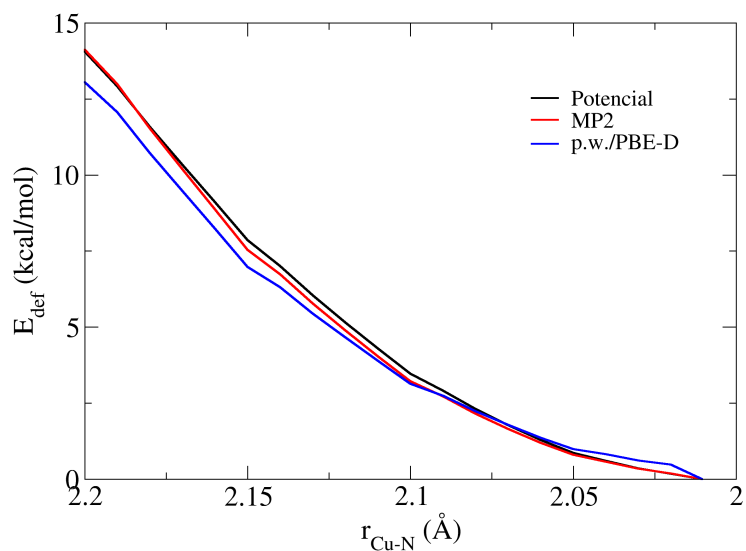


Figura 6.17: Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de tensión asimétrica *trans* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

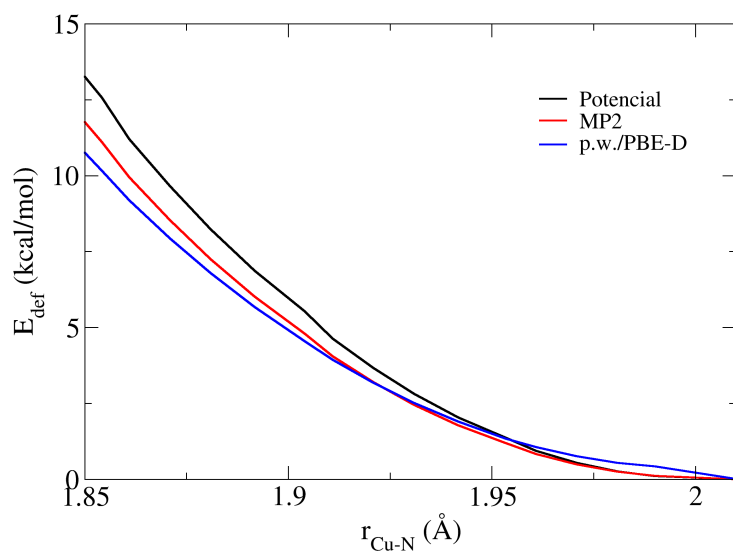


Figura 6.18: Energía de deformación (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) siguiendo el modo normal de tensión asimétrica *cis* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

siguiendo los principales modos normales usando el nivel cuántico p.w./PBE-D utilizado en el desarrollo de la dinámica *ab initio* en fase gas.

De entre todas las observaciones posibles, cabe mencionar dos. Por un lado, llama la atención el buen acuerdo entre el potencial clásico y el nivel de cálculo empleado en la dinámica *ab initio* para el caso del modo normal de flexión fuera del plano, puesto que, como pudimos ver en la dinámica *ab initio* del complejo en fase gas, la flexión fuera del plano, es decir la piramidalización, es el modo normal que da lugar a la mayor deformación del complejo. Mientras que por otro, el modo normal de tensión simétrica de los enlaces Cu-N muestra un claro desplazamiento a longitudes de enlace más cortas, 2.00 Å, en el caso del potencial clásico, cuyo valor se aproxima más al encontrado experimentalmente que el obtenido utilizando p.w./PBE-D, 2.06 Å.

6.3.2. Potencial intermolecular $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}$

La comparación de las interacciones $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} - \text{H}_2\text{O}$ desde el punto de vista clásico y *ab initio* se hará en base a los cálculos de la energía de interacción de la aproximación axial de una molécula de agua en las cuatro orientaciones muestreadas en el desarrollo del potencial intermolecular con el programa CASTEP utilizando p.w./PBE-D.

Para ello se representan las curvas de energía de interacción a nivel MP2 utilizado en el desarrollo del potencial, la energía ajustada por la función potencial (Ecuación 6.5) y la energía utilizando p.w./PBE-D para la caída axial sobre el átomo de cobre de una molécula de agua en las cuatro orientaciones: ion-dipolo, ion-dipolo inverso, puente de hidrógeno y paralela (Figuras 6.19, 6.20, 6.21 y 6.22).

De las cuatro orientaciones muestreadas, la orientación ion-dipolo y la paralela muestran una interacción atractiva, mientras que las otras dos, ion-dipolo inverso y puente de hidrógeno, dan lugar a una interacción repulsiva incluso a largas distancias.

Nos centraremos especialmente en las orientaciones que dan lugar a una interacción atractiva, al ser este tipo de configuraciones las más frecuentadas en una trayectoria de Dinámica Molecular.

Empezamos con el análisis de la orientación ion-dipolo (Figura 6.19), al ser ésta la que presente una energía de interacción más favorable para la distancia de mínimo ($R_{\text{Cu}-\text{O}} = 2.5 \text{ Å}$). En este caso, el potencial intermolecular desarrollado presenta energías de interacción ajustadas próximas a los valores MP2 utilizado como referencia en el ajuste. Por otra parte, los resultados obtenidos para dichas configuraciones usando p.w./PBE-D presentan una diferencia de aproximadamente 3.1 kcal/mol con respecto a las energías MP2, lo cual, teniendo en cuenta que la energía de mínimo está en torno a las 20 kcal/mol, da cuenta de la buena elección del nivel cuántico realizada previo al desarrollo del potencial. Una última observación sobre estas tres curvas es en relación a su forma, puesto que todas presentan una pendiente pequeña cuando nos desplazamos desde el mínimo hacia distancias más largas. Este hecho da cuenta de la labilidad de las moléculas de agua en esta orientación, las cuales se pueden alejar del complejo sin apenas penalizar la energía del sistema.

6. DESARROLLO DE UN MODELO CLÁSICO FLEXIBLE DEL COMPLEJO $(\text{Cu(en)}_2)^{2+}$.

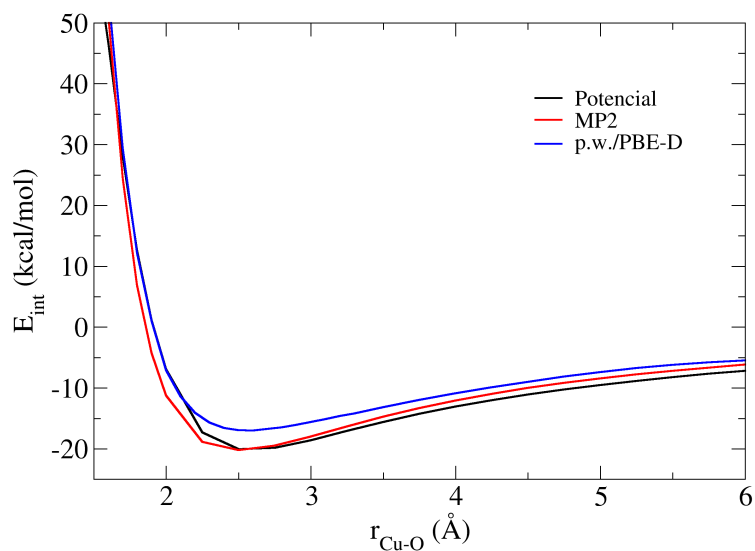


Figura 6.19: Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación ion-dipolo sobre el complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$.

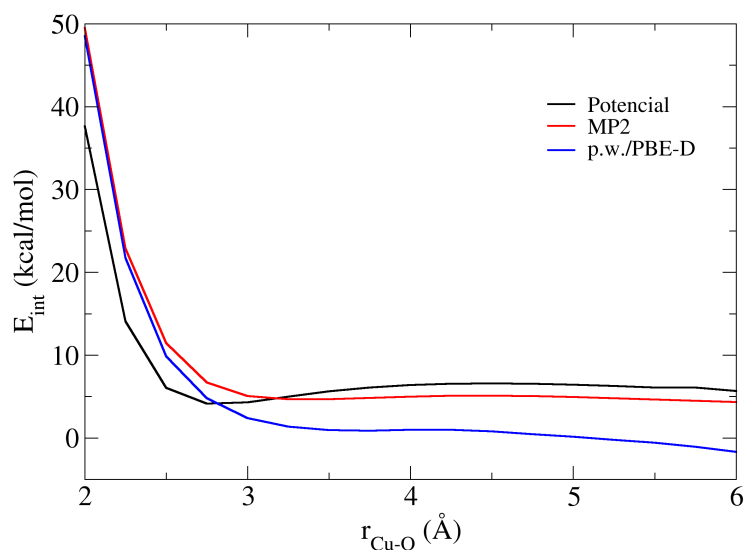


Figura 6.20: Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación ion-dipolo inverso sobre el complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$.

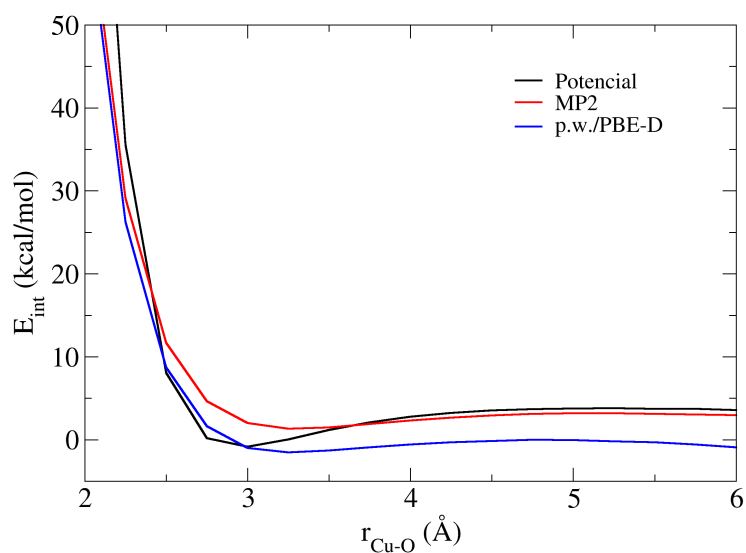


Figura 6.21: Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación puente de hidrógeno sobre el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

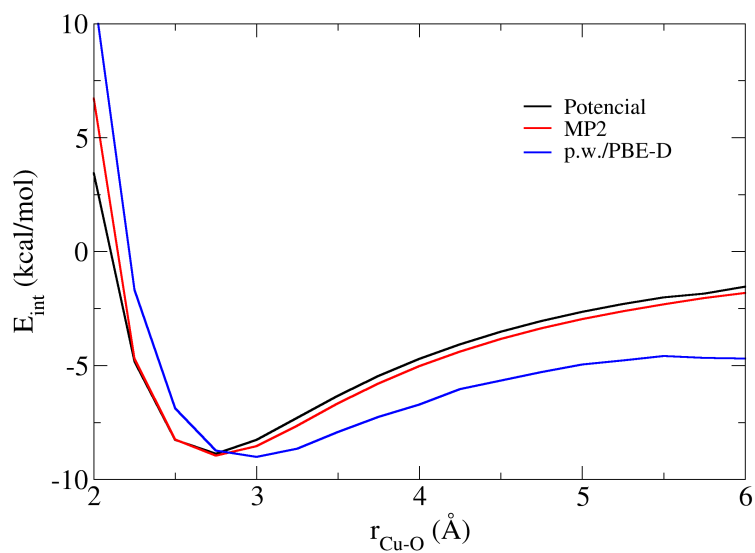


Figura 6.22: Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la caída axial de una molécula de agua en orientación paralela sobre el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

El análisis de las curvas de energía de interacción para la orientación paralela (Figura 6.22) corrobora la similitud entre el comportamiento clásico y *ab initio*, aunque hay que resaltar que, en este caso, la curva p.w./PBE-D, aunque presenta prácticamente el mismo valor para la energía de interacción del mínimo, desplaza ligeramente la distancia de interacción del mínimo Cu-O de 2.5 Å, obtenido en el cálculo MP2, a 2.75 Å. Y otro aspecto, quizás más importante, es que la pendiente para la curva p.w./PBE-D, al desplazarnos desde el mínimo hacia distancias más largas, es más pequeña que la obtenida al nivel cuántico MP2, lo cual facilita que las moléculas de agua en esta orientación puedan visitar configuraciones con distancias de enlace Cu-O más largas.

En cuanto a las orientaciones de la molécula de agua con energías de interacción repulsivas, ion-dipolo inverso y puente de hidrógeno, en ambos casos existe una coherencia entre las energías de interacción en la distancia del mínimo para ambas orientaciones, presentando diferencias entorno a 3-4 kcal/mol entre los niveles MP2 y p.w./PBE-D. Sin embargo, para ambas orientaciones la forma de la curva del potencial ajustado en comparación con las curvas cuánticas presenta un pozo algo mejor definido, es decir, con pendiente algo mayor, con lo cual en la dinámica clásica, de darse este tipo de orientación, la configuración de mínimo obtenida podría estar algo más retenida.

Un aspecto a tener en cuenta en el razonamiento sobre la preferencia de unas estructuras u otras, hecha en base a la pendiente de las curvas de energía de interacción del complejo con una molécula de agua, es que no tiene en cuenta la presencia de otras moléculas de disolvente con lo cual no podemos predecir el comportamiento exacto en esa situación.

Para comprobar el comportamiento del potencial en el entorno de los grupos aminos, se representa la curva de interacción por puente de hidrogeno que contiene al mínimo absoluto en esta orientación (Figura 6.23) obtenida en los tres niveles empleados: función potencial (Ecuación 6.5) y cálculos cuánticos MP2 y p.w./PBE-D.

La Figura 6.23 muestra, por un lado, la equivalencia de las curvas cuánticas obtenidas a nivel MP2 y p.w./PBE-D, con lo cual corroboramos la buena elección del nivel de cálculo realizada y, por otro, el buen ajuste realizado en la región de los grupos aminos, ya que la curva obtenida con el potencial ajustado presenta la misma forma que las curvas cuánticas manteniendo el mínimo a 2.8 Å y difiriendo en energía en menos de 1 kcal/mol.

6.4. Simulaciones realizadas

El complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ fue simulado en fase gas y en disolución utilizando los potenciales intra e intermolecular desarrollados.

Las simulaciones se realizaron con el programa DL POLY 2 (versión 2.18)²¹ bajo el colectivo NVT utilizando el termostato Nosé-Hoover a 300 K e integrando las ecuaciones de Newton por el algoritmo de Verlet modificado.

Para el estudio del complejo en disolución, se realizaron dos simulaciones con distinto tamaño del sistema, una de ellas con 80 moléculas de agua y otra con 1082 moléculas de agua. En ambas simulaciones, así como en las correspondientes de agua pura, se utilizaron condiciones de contorno periódicas. De modo que,

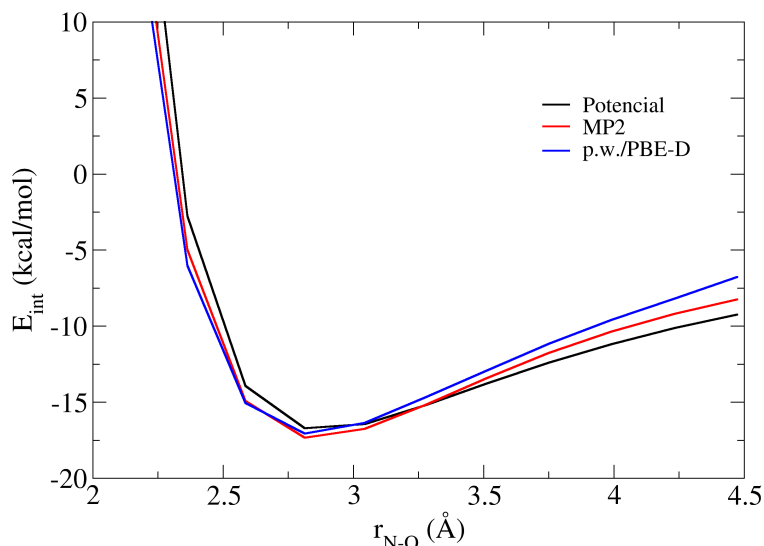


Figura 6.23: Energía de interacción (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para la entrada de una molécula de agua formando puente de hidrógeno con uno de los grupos aminos del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

las configuraciones iniciales se generaron con el programa Packmol,²⁷ construyéndose una caja cúbica, cuyo lado fue calculado en cada caso para asegurar una densidad igual a 0.997 g/cm^3 .

La Tabla 6.13 recoge los detalles de tamaño de caja, tiempo de paso, tiempo de equilibrado y tiempo de producción de los distintos sistemas simulados.

Tabla 6.13: Detalles de tamaño de caja, tiempo de paso, tiempo de equilibrado y tiempo de producción de los sistemas simulados.

Sistema	L_{caja} (Å)	t_{paso} (fs)	t_{eq} (ps)	t_{prod} (ns)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	13.83	1	30	1
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 1082 \text{ H}_2\text{O}$	32.0	1	30	1
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$		1	7.5	1
80 H ₂ O	13.38	2	20	0.6
1082 H ₂ O	31.98	2	20	0.6

En el caso de las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución y agua pura, el cálculo de la contribución de las interacciones electrostáticas se realizó por el método de la suma de Ewald.²⁸ De modo que en las simulaciones del complejo en disolución se aplicó una distancia de corte de 6.9 Å y 16 Å , mientras que en las simulaciones de agua pura se utilizaron 6.5 Å y 9 Å para la simulación

con 80 H_2O y 1082 H_2O , respectivamente. Además, como se trata de un sistema cargado, este hecho fue tenido en cuenta el término de carga.²⁹

6.5. Entalpía de hidratación

La energía de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución fue calculada a partir de la diferencia entre la energía de interacción de la simulación $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 H_2O y 1082 H_2O y la correspondiente a la simulación de agua pura, en las cuales se ha mantenido el mismo número de moléculas de agua. Esto se corresponde a los dos primeros términos de la Ecuación 6.6. El tercer término de esta ecuación hace referencia a la energía del soluto en fase gas, para lo cual se toma la energía configuracional de la simulación del complejo en fase gas a 300 K.

$$\Delta E_{\text{hid}}^{300\text{K}} = \langle E_{\text{soluta}+\text{disolvente}} \rangle - \langle E_{\text{disolvente}} \rangle - \langle E_{\text{soluta}} \rangle \quad (6.6)$$

Los valores de energía de hidratación obtenidos para los dos tamaños de simulación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución aparecen en la Tabla 6.14.

Tabla 6.14: Energía de hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 moléculas de agua. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

Sistema	$\Delta E_{\text{hid}}^{300\text{K}}$ (kcal/mol)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 80 \text{ H}_2\text{O}$	-186 (1)
$[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+} + 1082 \text{ H}_2\text{O}$	-136 (1)

Teniendo en cuenta que el término $P\Delta V$ que relaciona la energía de hidratación con la entalpía de hidratación a presión constante (Ecuación 6.7) es 0.6 kcal/mol para ambos tamaños de sistema, podemos aproximar la entalpía de hidratación a la energía de hidratación.

$$\Delta H_{\text{hid}}^{300\text{K}} = \Delta E_{\text{hid}}^{300\text{K}} + P\Delta V \quad (6.7)$$

Los valores de entalpía de hidratación obtenidos nos indican que el valor absoluto de esta propiedad varía con el tamaño del sistema. Así, cuanto menor es el tamaño de caja más estructurado se encuentra el disolvente y, por tanto, mayor es la entalpía de hidratación del complejo. Este efecto podría verse contrarrestado de haber extendido la suma de Ewald a los términos r^{-4} , r^{-6} y r^{-7} tal y como fue comprobado por nuestro grupo para el catión Rh^{3+} .³⁰

La energía de hidratación clásica para el sistema con 80 H_2O muestra una disminución, aproximadamente, de un 12 % en comparación con la energía de hidratación *ab initio* p.w./PBE-D obtenida de la simulación del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución llevada a cabo en el capítulo anterior. Este hecho debe de verse reflejado en su estructura de hidratación, para lo cual debemos poner especial atención en el análisis de ésta a partir de las trayectorias clásicas y en la posterior comparación frente a la *ab initio*.

6.6. Análisis estructural mediante RDFs

Antes de realizar el estudio completo de la estructura de hidratación, debemos conocer si existe o no dependencia alguna en la distribución de las moléculas de agua entorno al complejo con el tamaño del sistema.

Para ello, a partir de las trayectorias de las simulaciones realizadas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 moléculas de agua, calculamos la función de distribución radial, RDF, de los átomos de O e H de la molécula de agua en el entorno del átomo de Cu. La Figura 6.24 y 6.25 recoge las RDFs Cu-O y Cu-H obtenidas del análisis de las dos trayectorias del $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.

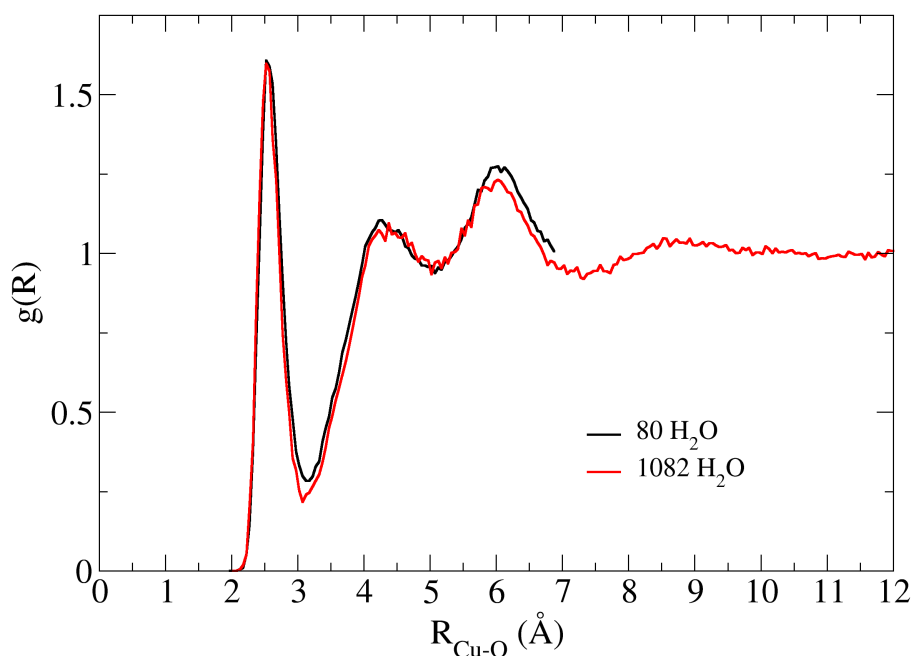


Figura 6.24: Función de distribución radial Cu-O para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 H_2O .

Como se puede observar, el utilizar un tamaño de sistema pequeño con 80 H_2O , como en el caso de las simulaciones *ab initio* realizadas en el capítulo anterior, no nos permite incluir en el sistema moléculas de agua *bulk*, con lo cual en el análisis estructural del entorno del complejo a una distancia de corte igual a 6.9 Å encontramos aún agua estructural.

Por otra parte, el utilizar un tamaño de sistema pequeño da lugar a una ligera sobreestructuración del disolvente en el entorno del complejo, el cual se hace aún más notable al alejarnos hasta los límites de la caja, puesto que las RDFs Cu-O y

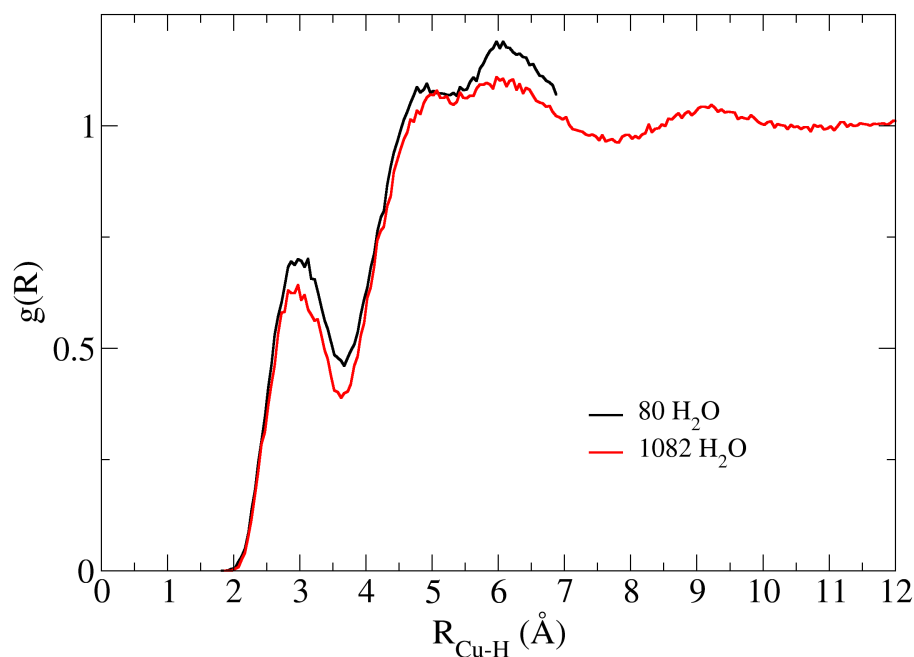


Figura 6.25: Función de distribución radial Cu-H para el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 80 y 1082 H_2O .

Cu-H obtenidas para los dos tamaños de sistema presentan una mayor intensidad en los máximos de la función para el sistema con 80 H_2O . Esto es coherente con los resultados obtenidos para la entalpía de hidratación.

Estos hechos ponen de manifiesto la utilidad del potencial de interacción clásico desarrollado para describir la hidratación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$, ya que nos permite estudiar el sistema con un número de moléculas de agua dos órdenes de magnitud superior al utilizado en las dinámicas *ab initio* con un bajo coste computacional.

Por tanto, el análisis estructural de la región axial y ecuatorial se realizará en base a la trayectoria del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con 1082 moléculas de agua.

6.6.1. Región axial

Para estudiar la hidratación en la región axial del complejo nos centramos en el primer máximo de la RDF Cu-O (Figura 6.24), el cual se sitúa a una distancia 2.53 Å, con un número de integración correspondiente a dos átomos de oxígeno. Mientras que en la RDF Cu-H (Figura 6.25), el primer pico se sitúa a 3.12 Å y su integración indica que pertenece a casi seis átomos de H.

Estos resultados conducen a una hidratación axial simétrica con una molécula de agua coordinada al ion Cu(II), una por cada lado del plano molecular definido por los cuatro átomos de N, tal y como muestran las funciones de distribución angulares Cu-O para cada uno de los hemisferios definidos entre 0° y 90° con respecto a dicho plano molecular (Figura 6.26).

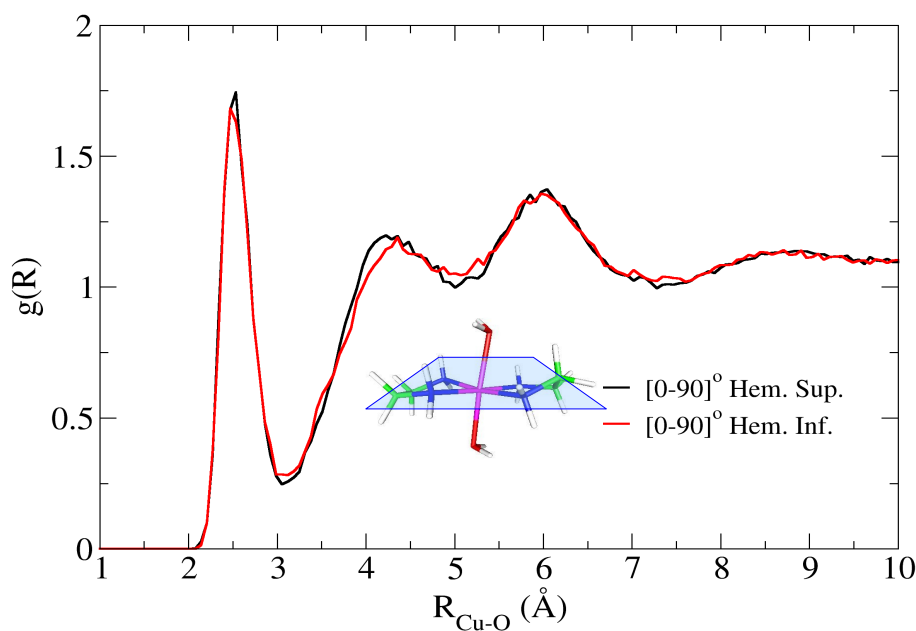


Figura 6.26: Función de distribución angular Cu-O para los hemisferios superior e inferior definidos para el intervalo $[0,90]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

En cuanto a la orientación de las moléculas de agua axiales con respecto al plano molecular definido, la distancia de 0.55 \AA entre el primer pico de la RDF Cu-O y Cu-H indica que dichas moléculas presentan una orientación entre ion-dipolo y paralela. Este hecho explicaría que dichas moléculas pudieran formar puente de hidrógeno a través de su átomo de O con un átomo de H de alguna molécula de agua vecina, dando lugar a los seis átomos de H a los que integra el primer pico de la RDF Cu-H (Figura 6.27).

Para corroborar este supuesto, hemos calculado las RDFs entorno al átomo de O de cada una de las moléculas de agua axiales con respecto a los átomos de O e H de las moléculas de agua vecina (Figura 6.28).

La Tabla 6.15 recoge las distancias de los máximos y los números de integración promedio de los picos obtenidos en las RDFs $\text{O}_{ax}\text{-O}$ y $\text{O}_{ax}\text{-H}$ para la simulación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución. Especial interés presentan los máximos de la RDF $\text{O}_{ax}\text{-H}$ de ambos hemisferios en comparación con la RDF O-H de las moléculas de agua de bulk. El primer pico intermolecular $\text{O}_{ax}\text{-H}$ a

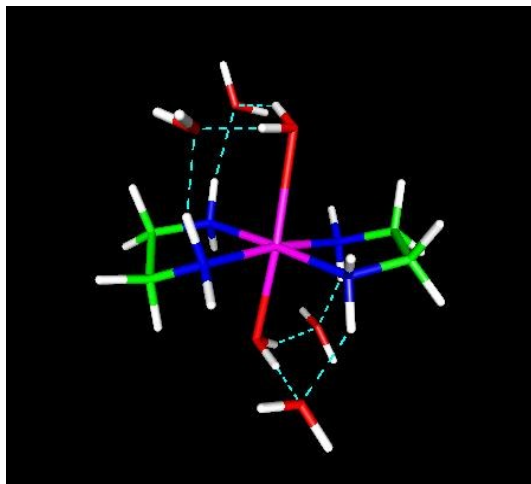


Figura 6.27: Estructura mostrando la hidratación axial simétrica del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución tomada al azar de la simulación del complejo con 1082 moléculas de agua.

1.69 Å integra a un único átomo de H, lo cual, teniendo en cuenta que existen dos moléculas de agua axiales, es coherente con los seis átomos de H a los que integra el primer pico de la RDF Cu-H de la Figura 6.25, mientras que el segundo pico de la RDF $\text{O}_{\text{ax}}\text{-H}$ a 3.25 Å integra a diez átomos de H, los cuales se corresponden en parte con los 3.5 átomos de O a los que integra el pico de la RDF $\text{O}_{\text{ax}}\text{-O}$.

Tabla 6.15: Distancias de los máximos, r (Å), y números de integración, $N_{\alpha\beta}(r)$, de los picos obtenidos de las RDFs $\text{O}_{\text{ax}}\text{-O}$ y $\text{O}_{\text{ax}}\text{-H}$ para la simulación del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.

$g(R)$	$r_{\text{max},1}$ (Å)	$N_{\text{max},1}$	$r_{\text{max},2}$ (Å)	$N_{\text{max},2}$
$\text{O}_{\text{ax}}\text{-O}$	2.66	3.5		
$\text{O}_{\text{ax}}\text{-H}$	1.69	1.0	3.25	10.3

6.6.2. Región ecuatorial

Una vez estudiada la estructura de hidratación en la región axial entorno al átomo de Cu, debemos analizar la estructura de hidratación de la región ecuatorial del complejo, es decir la de los grupos aminos (NH_2) y metilenos (CH_2).

Las Figuras 6.29 y 6.30 representan las RDFs de los pares N-O, N-H, C-O, C-H, HN-O, HN-H, HC-O y HC-H obtenidas de la trayectoria del complejo en disolución.

Como ya observamos en las dinámicas *ab initio* analizadas en el capítulo anterior, los grupos aminos y metilenos muestran dos estructuras de hidratación

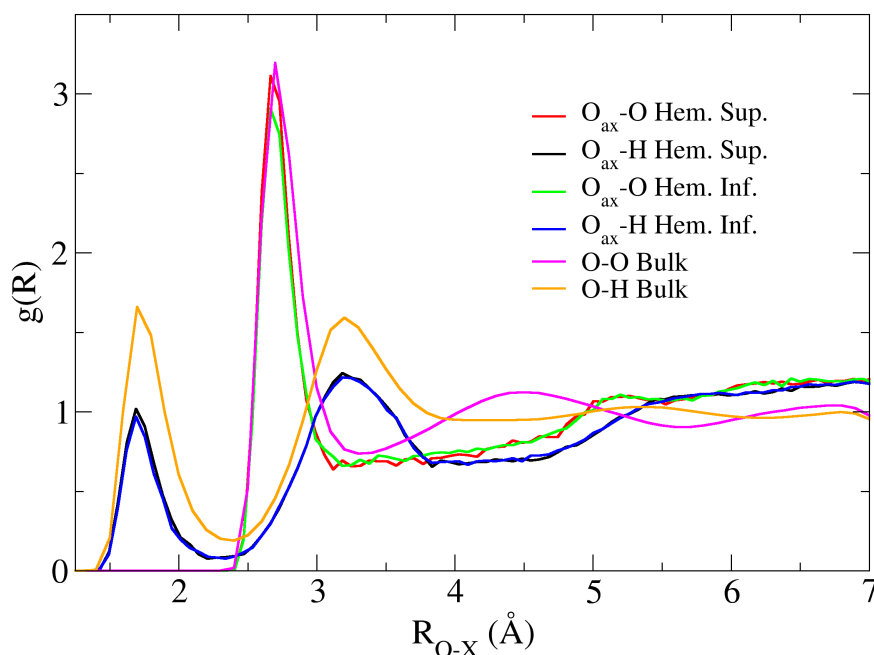


Figura 6.28: Función de distribución radial para las moléculas de agua axiales, O_{ax} -O y O_{ax} -H, coordinadas al átomo de Cu por cada uno de los hemisferios del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[Cu(en)_2]^{2+}$.

totalmente distinta. Así, las moléculas de agua entorno a los grupos aminos interaccionan por puentes de hidrógeno dando lugar a una capa de hidratación bien definida, mientras que las moléculas de agua entorno a los grupos metilenos definen una barrera hidrofóbica a partir de la cual sólo se encuentra agua *bulk*.

Aunque la hidratación ecuatorial del complejo presenta el mismo comportamiento en las dinámicas clásica y *ab initio*, la comparación de las RDFs obtenidas para los grupos aminos con ambas trayectorias nos puede indicar las peculiaridades de las interacciones por puente de hidrógeno en ambas simulaciones.

Las Figuras 6.31 y 6.32 muestran las RDFs de los pares N-O, N-H, HN-O y HN-H obtenida de la trayectoria clásica y de la *ab initio* con el funcional PBE-D.

La RDF N-O de la trayectoria clásica muestra un primer máximo situado, prácticamente, a la misma distancia que el obtenido en la trayectoria *ab initio*. Sin embargo, su intensidad y anchura es muy distinta lo cual se ve reflejado en el número de integración de ambos picos (Tabla 6.16). La falta de definición del primer pico de la RDF N-O y el mayor número de moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos aminos en la trayectoria clásica nos indica que las interacciones por puente de hidrógeno que en ella se establecen entre el átomo de

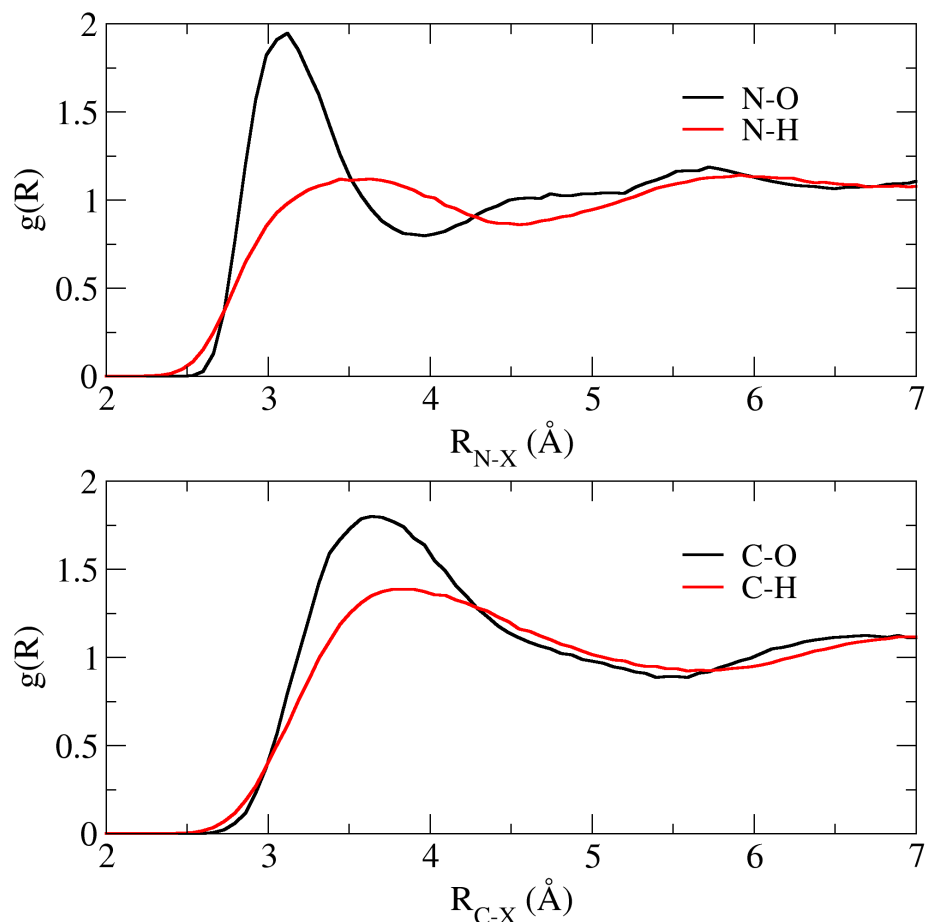


Figura 6.29: Función de distribución radial N-O, N-H, C-O y C-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica con 80 moléculas de agua.

O de la molécula de agua y el átomo de H del grupo amino son más lábiles.

Esto se corrobora si observamos el primer pico HN-O de la trayectoria clásica, el cual no decae al mismo valor de la función que en la trayectoria *ab initio*. Esto muestra la mayor labilidad de las moléculas de agua de la capa de hidratación de los grupos aminos en la trayectoria clásica y explicaría en parte que la energía de hidratación obtenida de la simulación clásica fuese algo menor que la *ab initio*.

6.7. Hidratación axial: ¿simétrica o asimétrica?

Los resultados obtenidos para la estructura de hidratación axial desde el punto de vista clásico frente al *ab initio*, discutida en el capítulo anterior, nos lleva a dos comportamientos muy distintos de las moléculas de agua axiales, los cuales se

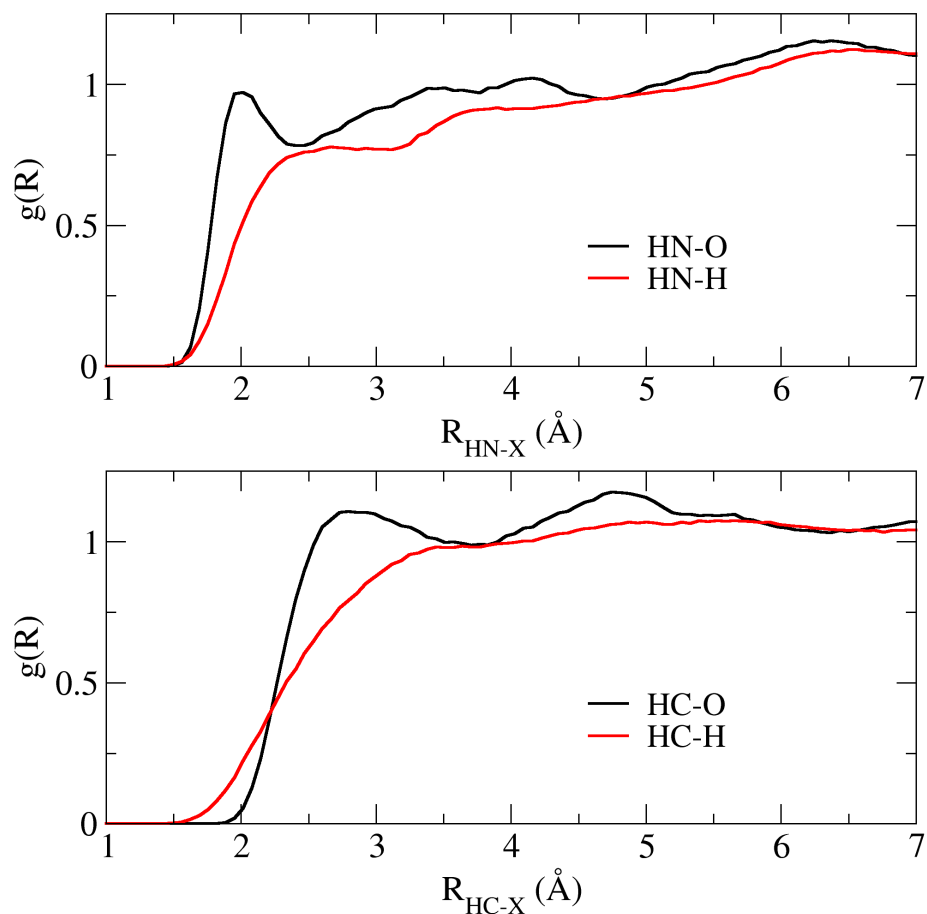


Figura 6.30: Función de distribución radial HN-O, HN-H, HC-O y HC-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica con 80 moléculas de agua.

Tabla 6.16: Distancia del primer máximo (en Å) de las funciones de distribución N-O, N-H, HN-O y HN-H obtenidas de las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución realizadas con el funcional PBE y PBE-D. Los valores entre paréntesis indican el número de integración.

Simulación	N-O	N-H	HN-O	HN-H
Clásica	3.12 (6.5)	3.50 (19.9)	2.02 (0.9)	2.50 (4.4)
<i>Ab initio</i>	3.08 (3.5)	3.50 (12.1)	1.92 (1.0)	2.53 (3.7)

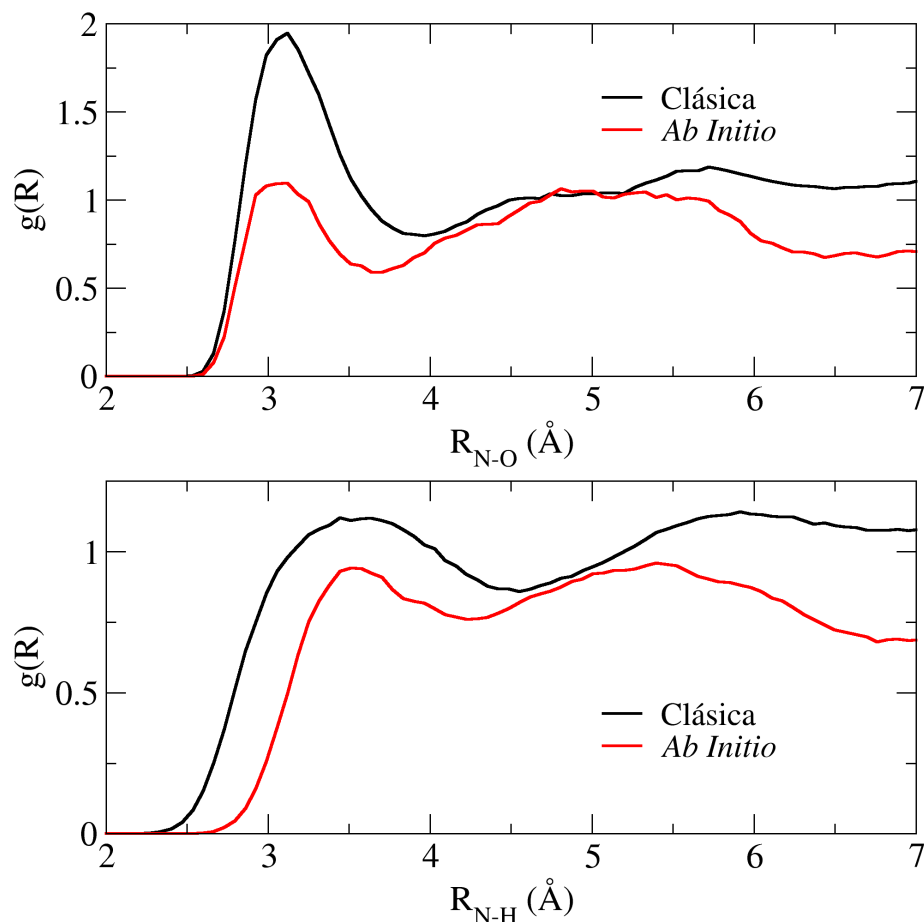


Figura 6.31: Función de distribución radial N-O y N-H del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica y *ab initio*.

pueden resumir en la observación de una hidratación axial simétrica en el caso de la dinámica clásica y a una hidratación axial asimétrica para la dinámica *ab initio*.

Las Figuras 6.33 y 6.34 representan las RDFs Cu-O y Cu-H obtenidas de la dinámica clásica y de la dinámica *ab initio* utilizando p.w./PBE-D.

En las RDFs Cu-O se observa como el pico a 2.53 Å perteneciente a los dos átomos de O de las dos moléculas de agua axiales simétricas obtenidas en la dinámica clásica se escinde en dos picos en la RDF *ab initio*, uno a una distancia más corta, 2.41 Å, que integra a un átomo de O y otro a una distancia más larga, 3.61 Å, que integra a un segundo átomo de O. Lo mismo ocurre con las RDFs Cu-H para las cuales el primer pico de la RDF clásica perteneciente a seis átomos de H, también, se escinde en un primer pico bien definido a 2.92 Å que integra a dos átomos de H y un segundo pico a 3.49 Å de poca resolución que integra a tres átomos de H.

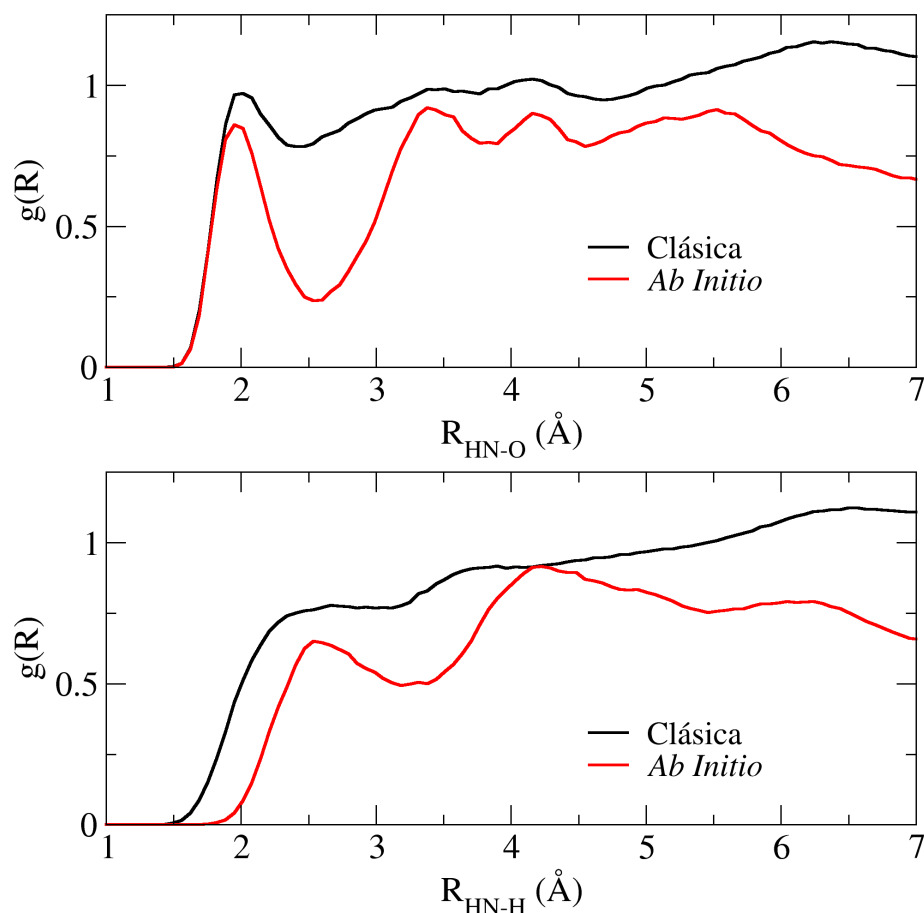


Figura 6.32: Función de distribución radial HN-O y HN-H del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución obtenidas de la trayectoria clásica y *ab initio*.

Esto se puede visualizar mejor en las funciones de distribución angulares Cu-O y Cu-H obtenidas para el cono $[0,30]^\circ$ definido con respecto a la dirección perpendicular al plano molecular definido por los cuatro átomos de N del complejo (Figuras 6.35 y 6.36).

Con respecto a cómo cambia la orientación de las moléculas de agua axiales en la simulación clásica frente a la *ab initio*, hemos calculado la función de distribución de las componentes azimutales de los tres ejes de inercia principales de las moléculas de agua (vector momento dipolar (\vec{u}_μ), vector director H-H (\vec{u}_{HH}) y vector normal al plano de la molécula de agua (\vec{u}_\perp), Figuras 4.6 y 4.7) con respecto a un sistema de referencia externo en el cual el plano definido por los cuatro átomos de N del complejo se encuentran en el plano xy , quedando el eje z perpendicular al mismo (Figura 6.37).

Lo primero que observamos en la Figura 6.37 es que las dos moléculas de agua

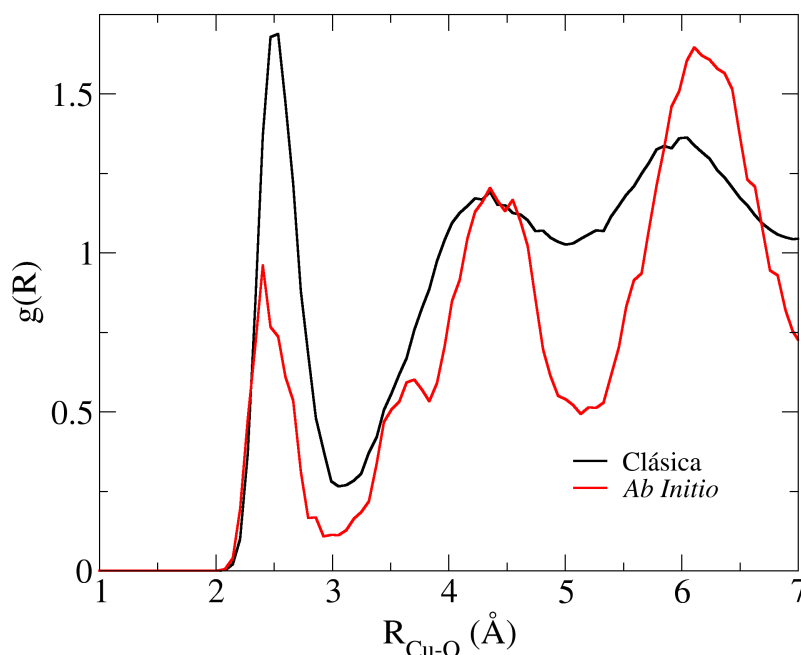


Figura 6.33: Función de distribución radial Cu-O clásica y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.

axiales, la del hemisferio superior e inferior, en la simulación clásica presentan un mismo comportamiento, lo cual no ocurre en el caso de la simulación *ab initio*.

Los resultados clásicos indican que las moléculas de agua axiales se disponen con el vector \vec{u}_{HH} paralelo al plano molecular del complejo permitiendo un balanceo de los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua, puesto que sus funciones de distribución son simétricas a ambos lados de $\theta = 90^\circ$, presentando una máxima probabilidad cuando el ángulo formado por el plano molecular del agua forma, aproximadamente, 45° o 135° con el plano molecular del complejo (Figura 6.38).

Mientras que las distribuciones *ab initio* muestran como la molécula de agua del hemisferio superior, más cercana al cobre, se dispone, al igual que la clásica, con el vector \vec{u}_{HH} paralelo al plano molecular del complejo con la salvedad que los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp presentan una orientación bien definida, de modo que no se da el balanceo observado en la clásica. Esto nos indica que se trata de una molécula de agua con una orientación fija, cuyo plano molecular se dispone formando 45° con el plano molecular del complejo.

Sin embargo, la molécula de agua axial del hemisferio inferior, más lejana al cobre en la dinámica *ab initio*, presenta un comportamiento muy distinto. Aunque

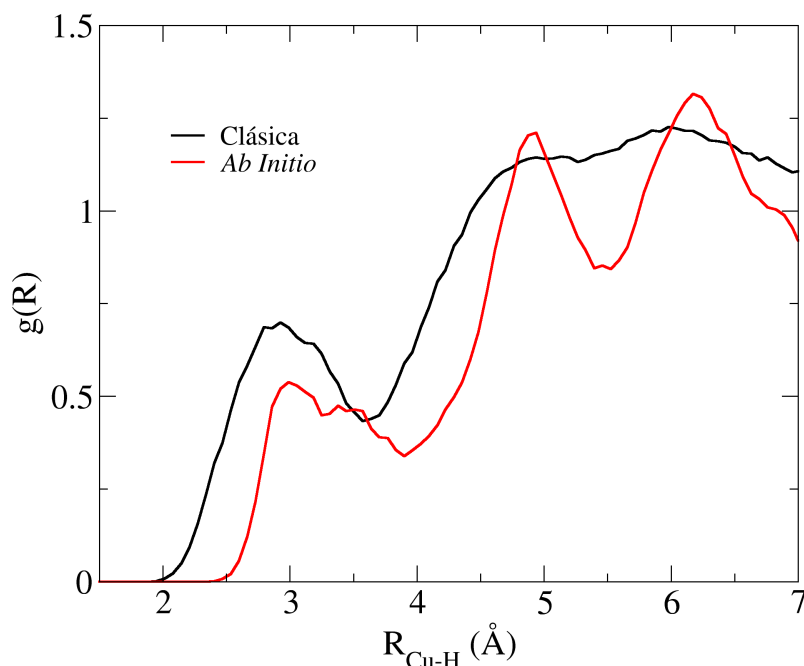


Figura 6.34: Función de distribución radial Cu-H clásica y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.

el vector \vec{u}_{HH} , también, se encuentra paralelo al plano molecular, en este caso los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp no muestran ninguna simetría y, por lo tanto, no favorecen ninguna orientación del plano molecular del agua con respecto al plano molecular del complejo.

Comprobado anteriormente el buen acuerdo de los cálculos puntuales realizados en el desarrollo del potencial intra e intermolecular con respecto al nivel de cálculo utilizado en la dinámica *ab initio*, debemos de ser capaces de comprender porqué las moléculas de agua se comportan de manera tan distinta en ambas simulaciones.

Para ello estudiamos el comportamiento del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ al pasar de fase gas a disolución a través de las dinámicas clásicas y *ab initio* realizadas. Conocida la tendencia a la piramidalización del complejo observado en las dinámicas *ab initio* en fase gas y en disolución, discutida en el capítulo anterior, nos centraremos en este aspecto.

La Figura 6.39 muestra el seguimiento a lo largo de las trayectorias clásicas y *ab initio* en fase gas y en disolución del ángulo de piramidalización X-Cu-X, siendo X la posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina (Figura 6.6).

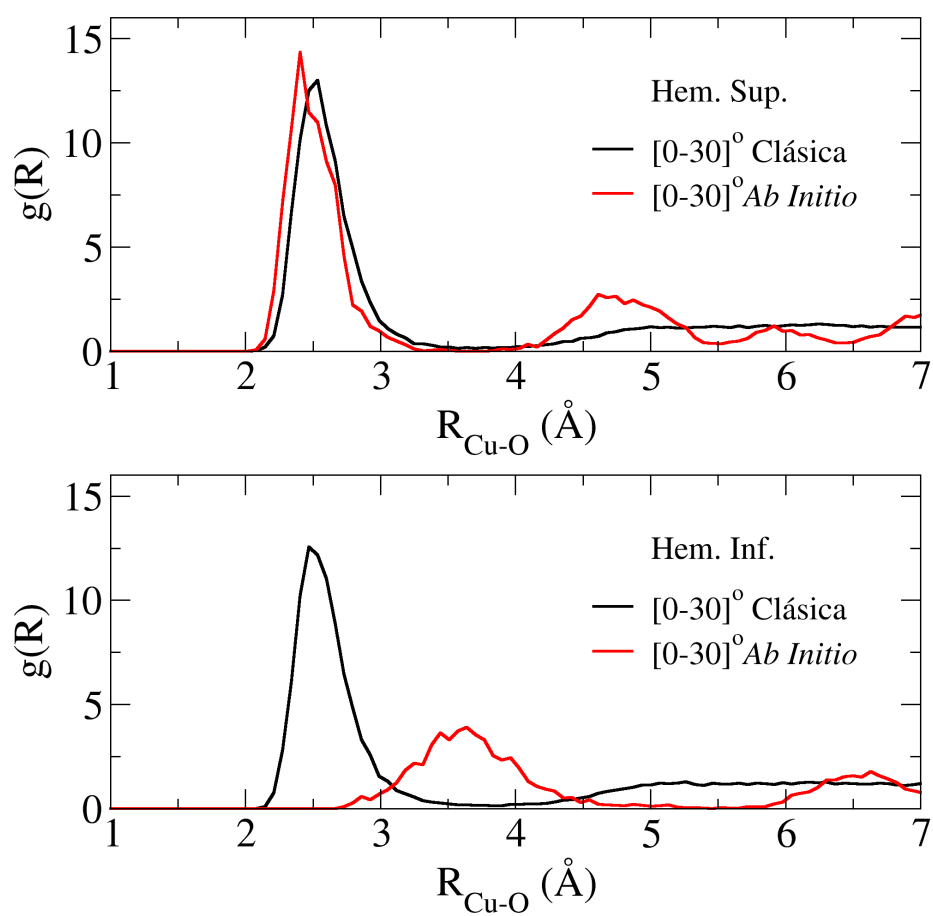


Figura 6.35: Función de distribución angular Cu-O clásica y *ab initio* para el intervalo $[0, 30]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$.

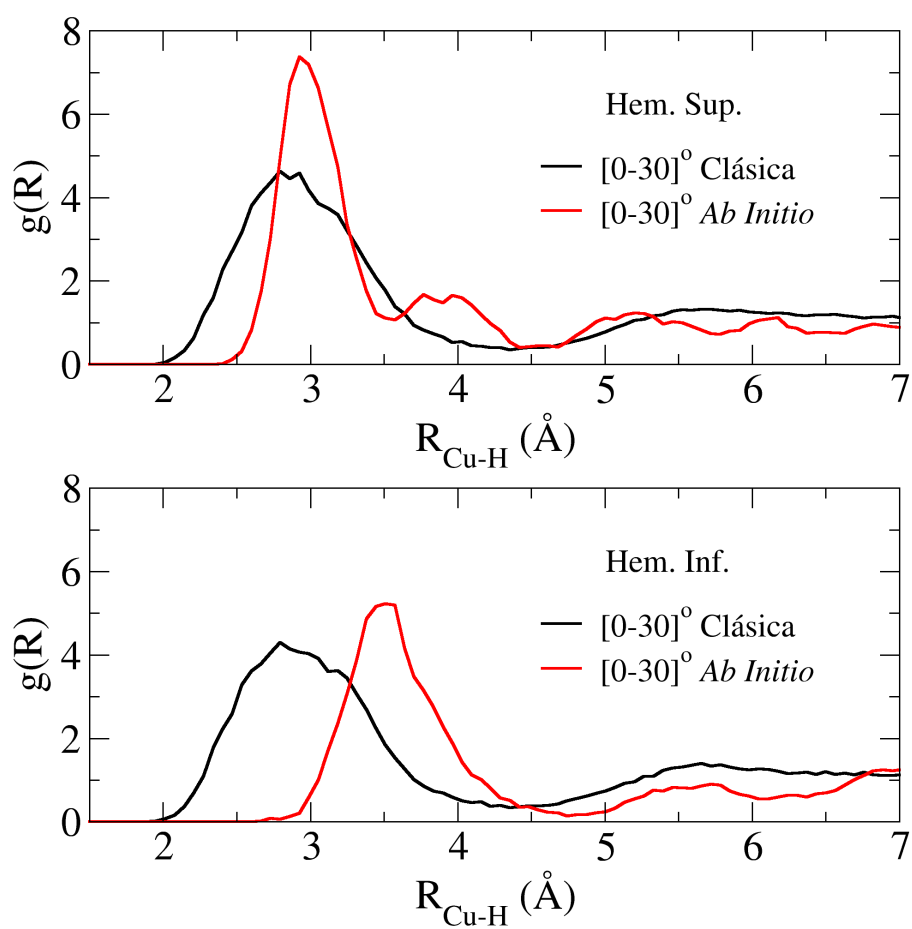


Figura 6.36: Función de distribución angular Cu-H clásica y *ab initio* para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

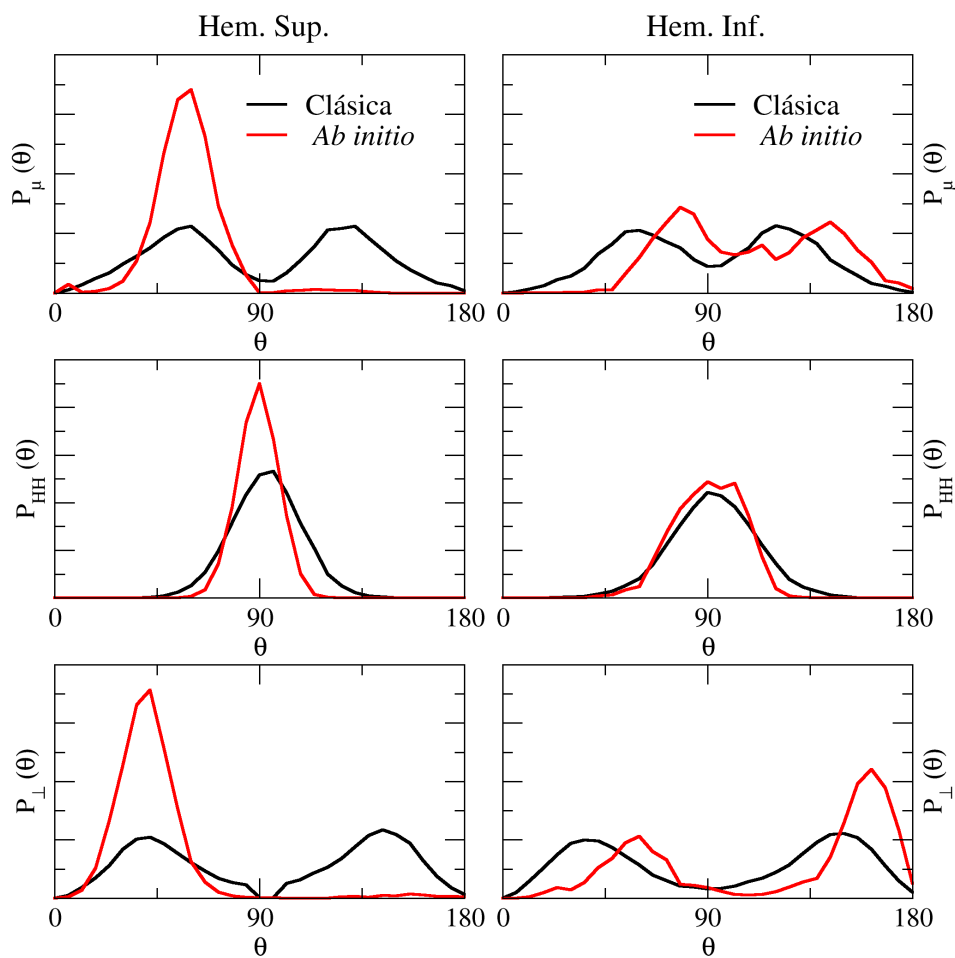


Figura 6.37: Funciones de distribución orientacional normalizadas de las componentes azimutales θ de los vectores de los tres ejes de inercia principales \vec{u}_μ , \vec{u}_{HH} y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua axiales pertenecientes a cada uno de los hemisferios del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ obtenidas de la simulación clásica (línea negra) y de la simulación *ab initio* (línea roja).

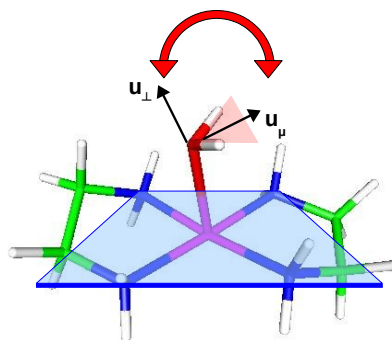


Figura 6.38: Estructura mostrando el balanceo de los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp de las moléculas de agua axiales con respecto al plano molecular definido por los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

Las dinámicas clásica y *ab initio* en fase gas del complejo muestran prácticamente el mismo comportamiento, siendo el ángulo de piramidalización promedio de la simulación *ab initio* 173° prácticamente igual que el de la clásica 174° . Sin embargo, las dinámicas en disolución muestran como el complejo presenta un comportamiento diferente desde el punto de vista clásico y *ab initio*, puesto que presentan un ángulo de piramidalización promedio de 174° y 169° , respectivamente.

Esto nos podría llevar a pensar que el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución presenta mayor flexibilidad en la simulación *ab initio* que en la clásica, pero para poder conocer este aspecto es necesario conocer la frecuencia de inversión del ángulo de piramidalización.

Para ello se utilizó de nuevo el parámetro geométrico definido en el capítulo anterior para este mismo fin. Así, una vez trasladado el sistema con el átomo de Cu en la posición (0,0,0) y reorientado con los cuatro átomos de N en el plano xy , se calculó el ángulo X-Cu-Z, siendo X la posición intermedia entre los dos átomos de N de un mismo ligando etilendiamina y Z la de un punto contenido en el eje z perpendicular al plano xy , para cada una de las estructuras de las trayectorias.

La Figura 6.40 representa la evolución del ángulo X-Cu-Z complementario a 90° durante las simulaciones del complejo en fase gas y en disolución utilizando las trayectorias clásicas y *ab initio*.

La dinámica de inversión de la piramidalización para la trayectoria clásica y *ab initio* indica que el complejo en fase gas presenta prácticamente una misma frecuencia de inversión oscilando a lo largo de la trayectoria por encima y por debajo de 0° , es decir de la estructura plana. Sin embargo, el complejo en disolución presenta una frecuencia de inversión en la trayectoria clásica distinta a la analizada en el capítulo anterior para la trayectoria *ab initio* utilizando el funcional PBE-D. La Tabla 6.17 recoge el tiempo de permanencia promedio del

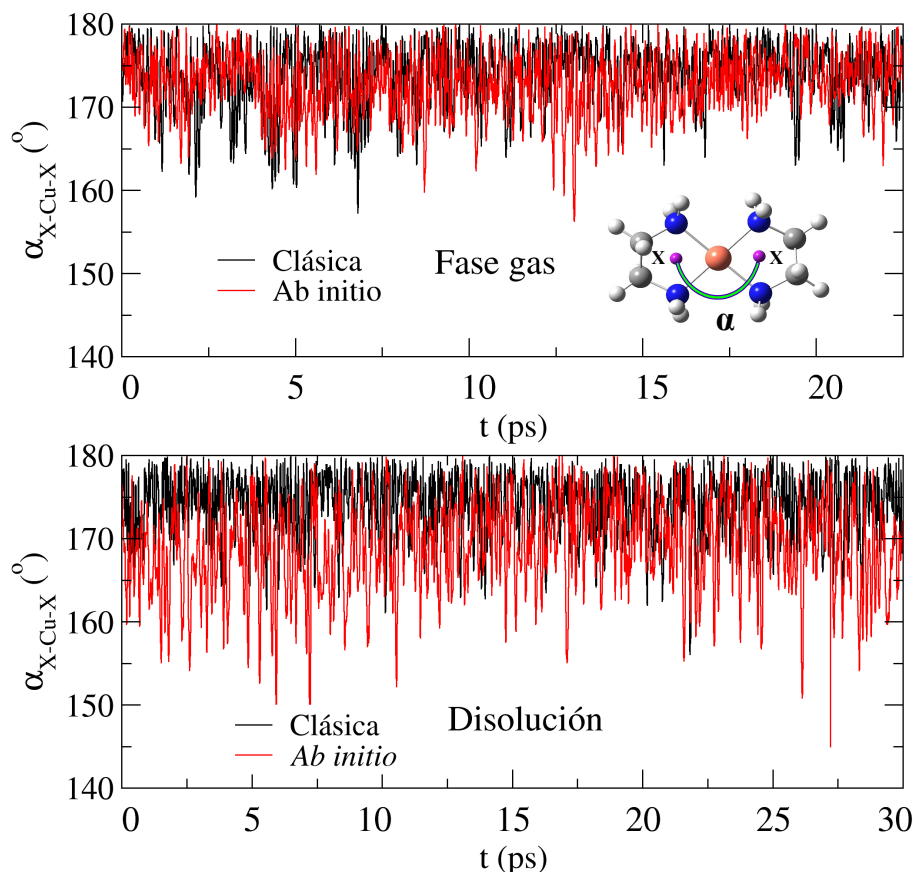


Figura 6.39: Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-X del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución para la trayectoria clásica y *ab initio*.

ángulo de piramidalización en cada uno de los hemisferios definidos por el plano molecular del complejo para la trayectoria clásica, así como los obtenidos en el capítulo anterior para la trayectoria *ab initio*.

El tiempo de permanencia promedio obtenido para las trayectorias clásicas en fase gas y en disolución indican que el complejo presenta la misma frecuencia de inversión en ambos medios. Por tanto, teniendo en cuenta las conclusiones en relación a la inversión de la piramidalización observadas en las dinámicas *ab initio*, la trayectoria *ab initio* da lugar a una distorsión estática, mientras que en la trayectoria clásica el complejo muestra una distorsión dinámica invirtiendo el ángulo de piramidalización con la misma frecuencia que en fase gas.

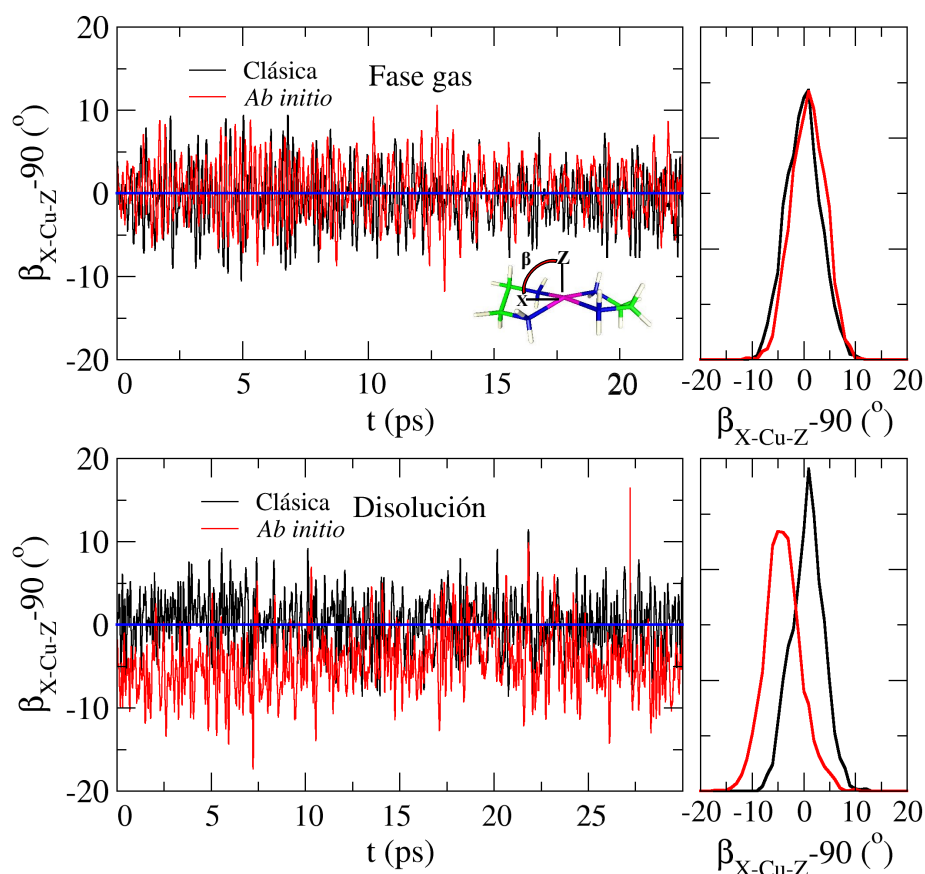


Figura 6.40: Evolución del ángulo de piramidalización X-Cu-Z complementario a 90° del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución utilizando las trayectorias clásicas y *ab initio*.

Tabla 6.17: Tiempo de permanencia promedio (fs) del ángulo de piramidalización en cada uno de los hemisferios definidos por el plano molecular que contiene a los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución obtenido en las trayectorias clásica y *ab initio*.

	Clásica		<i>Ab initio</i>	
	Hem. Sup.	Hem. Inf.	Hem. Sup.	Hem. Inf.
Fase gas	76.4	99.8	113.4	91.2
Disolución	77.6	94.4	58.6	487.8

6.7.1. Origen de la hidratación axial asimétrica

Los resultados de la dinámica *ab initio* nos muestran que el complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ al pasar de fase gas a disolución da lugar a una estructura más rígida y distorsionada. De forma que las distorsiones dinámicas mostradas en fase gas dan lugar a una distorsión estática en disolución. En cuanto a la estructura de hidratación del complejo, el aspecto más relevante observado en la dinámica *ab initio* es la asimetría de las dos moléculas de agua axiales.

Para poder discernir si son las moléculas de agua próximas al complejo lo que provocan su distorsión o si es ésta última lo que provoca la asimetría de las moléculas de agua axiales, nos será de gran utilidad el potencial clásico desarrollado, sobre el que formulamos dos cuestiones, una en relación al efecto *many-body* o de muchos cuerpos, el cual no fue considerado en su desarrollo, y que nos va a dar cuenta del efecto de las moléculas de agua más próximas al complejo y, por otro lado, el efecto de la distorsión estática en las moléculas de agua axiales.

Efecto *many-body*

Para estudiar esta cuestión calculamos la curva de interacción del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ con dos moléculas de agua en posición axial, una a cada lado del plano molecular definido por los cuatro átomos de N del complejo, para la orientación ion-dipolo, al ser ésta la que presenta una mayor energía de estabilización.

Para realizar esto, partimos de la configuración optimizada del complejo con la molécula de agua a la distancia del mínimo encontrada en la curva de interacción con una molécula de agua en dicha orientación (Figura 6.19), la cual mantenemos fija mientras aproximamos axialmente por el otro lado del plano molecular una segunda molécula de agua, también, en orientación ion-dipolo.

Los cálculos se realizaron al nivel de cálculo utilizado en el desarrollo del potencial, MP2 con conjunto de bases MDF(1f)(Cu)/AUG-cc-pVDZ(N,C,H), y al nivel de la dinámica *ab initio* p.w./PBE-D. La Figura 6.41 representa la curva de energía de interacción total y la suma de energías de interacción por pares del sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-(\text{H}_2\text{O})_2$ obtenidas para ambos niveles de cálculo.

Los resultados para un mismo nivel de cálculo nos indican que existe una buena correlación entre la energía total y la calculada por pares, puesto que esta última sobreestima sólo en un 2.5 % la energía total del sistema para la configuración del mínimo en ambos casos.

Por otra parte, la comparación de las curvas entre ambos niveles de cálculo dan una diferencia de energía para la configuración del mínimo igual a 9 kcal/mol, aproximadamente. Este valor es muy superior al valor proporcional que hubiesemos esperado encontrar según la curva de interacción con una única molécula de agua (Figura 6.19).

Otro aspecto a tener en cuenta es el desplazamiento de la distancia Cu-O para la segunda molécula de agua en la curva de aproximación *ab initio* p.w./PBE-D. Este hecho se observa mejor al representar individualmente la energía de interacción de la aproximación de la primera y segunda molécula de agua para ambos niveles de cálculo (Figura 6.42). De modo que la distancia encontrada para la aproximación de una primera molécula de agua, 2.55 Å, se desplaza hasta

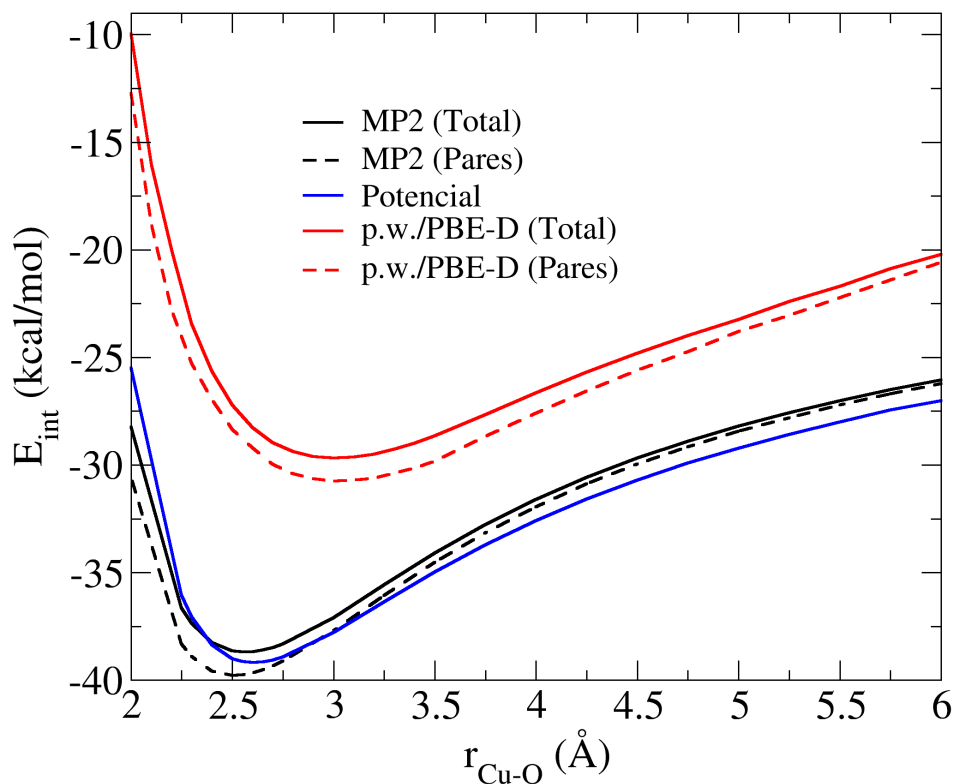


Figura 6.41: Energía de interacción total y por pares (Potencial, MP2 y p.w./PBE-D) para el sistema $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}-(\text{H}_2\text{O})_2$.

una valor 0.5 Å superior para la aproximación de la segunda molécula de agua, mientras que en las curvas obtenidas a nivel MP2 esta distancia se mantiene a 2.50 Å para la aproximación de ambas moléculas de agua.

Además del desplazamiento observado, en la Figura 6.42 se observa la penalización en energía de interacción de la segunda molécula de agua, la cual es, aproximadamente, 1.7 y 2.6 kcal/mol menos estable que la de la primera molécula para las curvas MP2 y p.w./PBE-D, respectivamente.

Por tanto, las curvas de aproximación obtenidas para ambos niveles de cálculo dejan claro que la perturbación electrónica provocada por la aproximación de una molécula de agua da lugar a dos comportamientos distintos en la interacción con una segunda molécula de agua. Así, a nivel MP2 la segunda molécula de agua sólo sufre una ligera penalización en energía de interacción, mientras que a nivel p.w./PBE-D la segunda molécula de agua no sólo es penalizada en energía

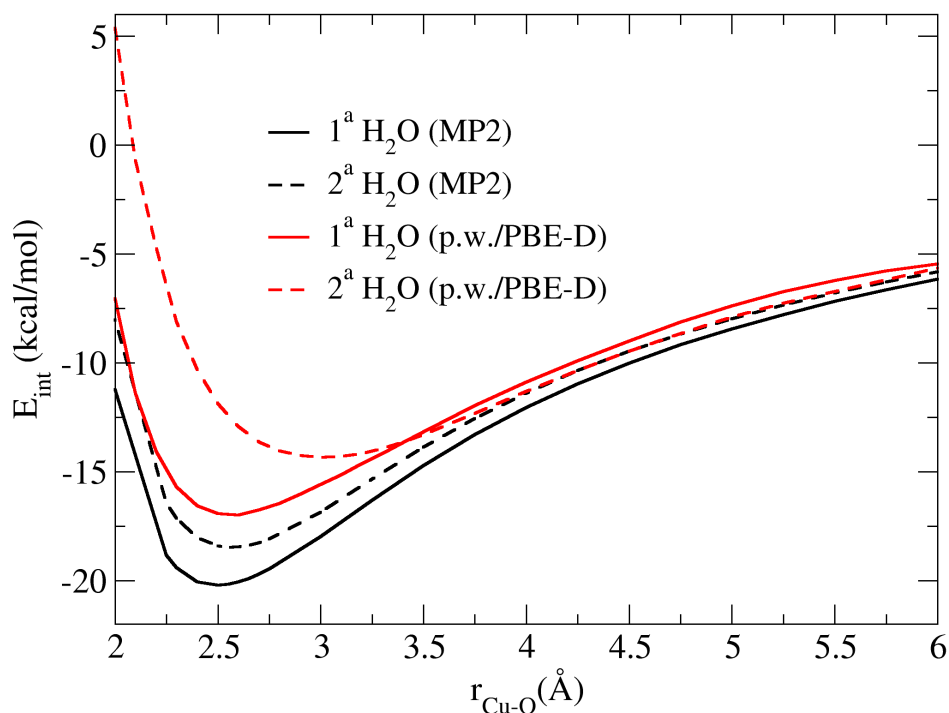


Figura 6.42: Energía de interacción (MP2 y p.w./PBE-D) de la aproximación axial de la primera y segunda molécula de agua en el sistema $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}-(\text{H}_2\text{O})_2$.

de interacción sino que también es desplazada a una distancia de interacción más grande.

Para comprobar si el desplazamiento sufrido por la segunda molécula de agua es un efecto exagerado observado por la perturbación electrónica provocada por la presencia de una molécula de agua axial a 2.5 Å, calculamos la curva de aproximación axial para dos moléculas de agua, una a cada lado del plano molecular, las cuales se disponen de forma simétrica utilizando un mismo tañño de paso para ambas (Figura 6.43).

El mínimo de la curva de aproximación axial de dos moléculas de agua a nivel p.w./PBE-D nos indica que las moléculas de agua colocadas de forma simétrica presentan una misma energía de estabilización que en la situación asimétrica, 31.4 kcal/mol. Sin embargo, la distancia de coordinación al ion Cu(II) para ambas moléculas, 2.75 Å, es una situación intermedia a los valores encontrados en la

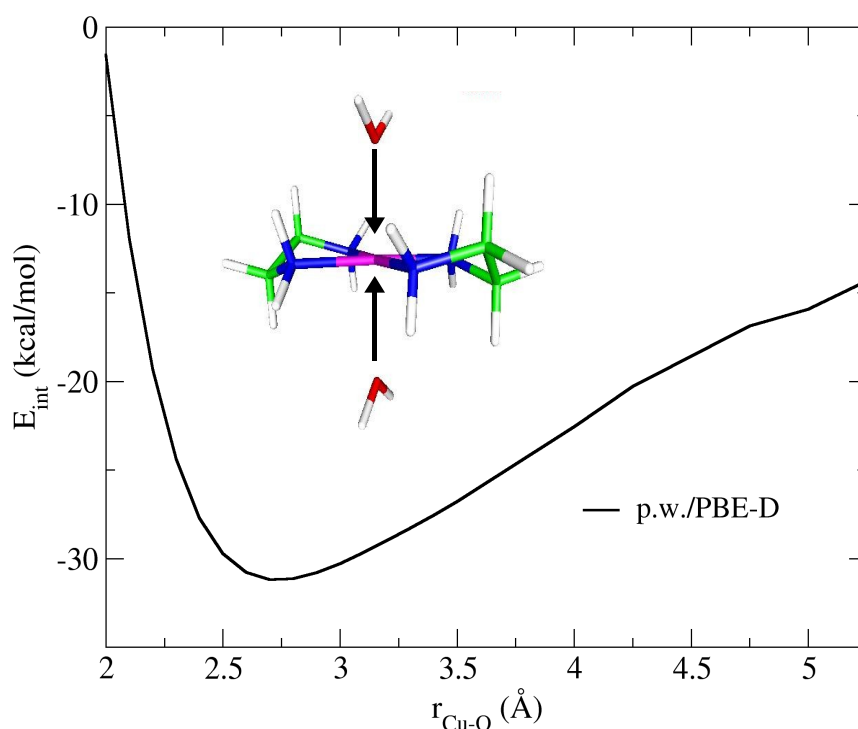


Figura 6.43: Energía de interacción a nivel p.w./PBE-D de la aproximación axial de dos moléculas de agua simétricas colocadas cada una a un lado del plano molecular del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$.

situación asimétrica, 2.5 y 3.0 Å.

Por tanto, la perturbación electrónica provocada por la presencia de moléculas de agua próximas al complejo, $r_{\text{Cu-O}} \leq 2.75$ Å, da lugar a que el mismo se coordine axialmente de forma asimétrica.

El hecho de que a nivel *ab initio* p.w./PBE-D la interacción con una segunda molécula axial no de lugar a una estabilización del sistema comparable a los resultados MP2 hace más notable las diferencias en las energías de estabilización de las moléculas de agua en el entorno del ion Cu(II) con respecto a la de los grupos aminos (NH_2) en este último caso (Figuras 6.19 y 6.23). Esto conlleva a que a nivel MP2 se favorezca la hidratación axial frente a la de los grupos aminos, mientras que a nivel *ab initio* p.w./PBE-D los grupos aminos compitan con el ion Cu(II) al presentar energías de interacción similares.

Para corroborar esto último y conocer si la perturbación electrónica provocada por las moléculas de agua axiales pudiera dar lugar también a la distorsión del complejo, se optimizó el sistema formado por el complejo con dos moléculas de agua axiales a nivel MP2 y se comparó con la estructura optimizada a nivel *ab initio* p.w./PBE-D obtenida en el capítulo anterior. La estructura optimizada a nivel MP2 nos muestra como el complejo no se distorsiona y las moléculas

de agua axiales se colocan a la misma distancia, 2.53 Å. Sin embargo, como ya vimos en el capítulo anterior, la estructura optimizada a nivel p.w./PBE-D indica que el complejo se piramidaliza ligeramente, 179.0° , y las moléculas de agua axiales se asimetricizan de forma que una de las moléculas de agua permanece en la región axial del Cu(II), $r_{\text{Cu}-\text{O}} = 2.48$ Å, mientras que la segunda molécula de agua se desplaza hacia uno de los grupos aminos interaccionando con el mismo por puente de hidrógeno, $r_{\text{N}-\text{O}} = 2.85$ Å.

Los resultados obtenidos a nivel p.w./PBE-D, únicamente, con dos moléculas de agua nos indican que las moléculas de agua próximas al complejo pueden dar lugar a una ligera distorsión del mismo, aunque lejos de la distorsión observada en la dinámica *ab initio*.

Efecto de la distorsión estática

Para comprobar si la distorsión estática es capaz de provocar la asimetría axial de las moléculas de agua coordinadas al átomo de cobre del complejo observada en la dinámica *ab initio* utilizando el funcional PBE-D, realizamos una serie de simulaciones clásicas imponiendo un $\alpha_0 = 170^\circ$, valor próximo al valor promedio encontrado en la simulación *ab initio*, y distintos factores de magnificación de la constante de fuerza asociada al mismo ($1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ y $15k_\alpha$).

La duración de las simulaciones fue de 1 ns y las condiciones en las que se llevaron a cabo fueron las mismas que las utilizadas en las simulaciones clásicas del complejo con 1082 moléculas de agua.

Las Figuras 6.44 y 6.45 recogen las RDF Cu-O y Cu-H obtenidas de las simulaciones clásicas del complejo con $\alpha_0 = 170^\circ$ y distintos valores de la constante de fuerza, frente a la del complejo sin distorsionar en disolución.

Como se puede apreciar al imponer un ángulo de piramidalización igual a 170° el primer máximo de la RDF Cu-O se desplaza a una distancia algo más cortas dando lugar a un ensanchamiento del pico, aspecto que apenas puede ser observable para el primer pico Cu-H. Por otra parte, se observa como el primer pico Cu-O y Cu-H presenta una mayor intensidad al aumentar la constante de fuerza implicada en la piramidalización del complejo. Este hecho da cuenta de la pérdida de labilidad de las moléculas de agua axiales conforme se aumenta la rigidez del ángulo de piramidalización, lo cual se corrobora con los tiempos de residencia de las moléculas de agua axiales calculados para cada una de las simulaciones realizadas (Tabla 6.18).

Tabla 6.18: MRTs (ps) de las moléculas de agua axiales calculado de las simulaciones del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$) y sin distorsionar en medio. La desviación estándar es menor a 0.1 ps en todos los casos.

Simulación	$\tau(t^*=0 \text{ ps})$	$\tau(t^*=2 \text{ ps})$
$\alpha_0 = 170^\circ, 1k_\alpha$	2.1	13.3
$\alpha_0 = 170^\circ, 5k_\alpha$	3.5	14.7
$\alpha_0 = 170^\circ, 10k_\alpha$	3.6	15.0
$\alpha_0 = 170^\circ, 15k_\alpha$	3.7	16.4
Sin distorsionar	5.2	16.7

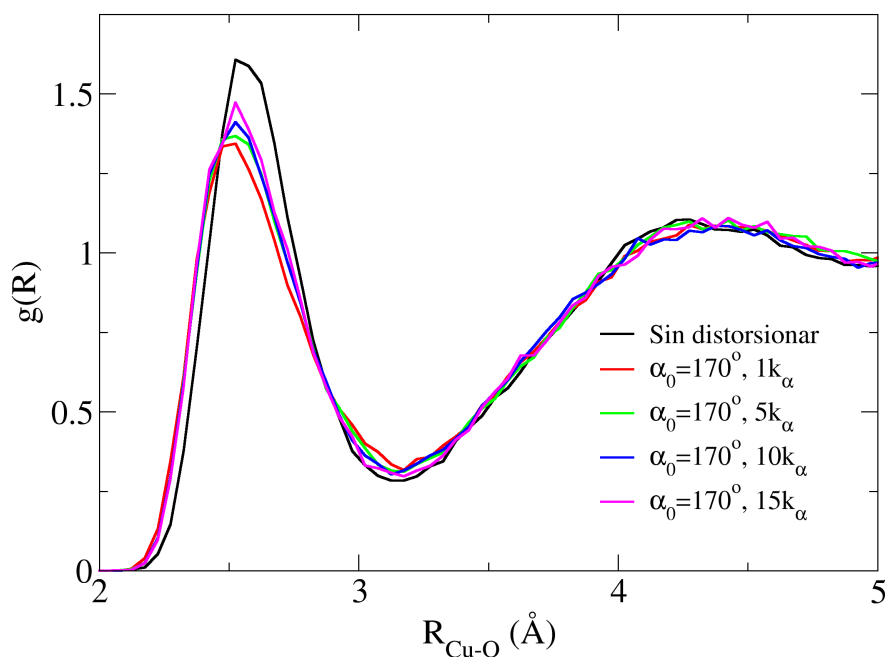


Figura 6.44: Funciones de distribución radial Cu-O clásicas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$) y sin distorsionar.

Para comprobar el grado de asimetría introducido por la distorsión del complejo calculamos las funciones de distribución angular para el cono $[0,30]^\circ$ en ambos hemisferios para las simulaciones del complejo distorsionado con $\alpha_0 = 170^\circ$ y distintos valores de la constante de fuerza (Figuras 6.46 y 6.47).

La distancia del máximo del primer pico Cu-O de las moléculas de agua axiales del complejo distorsionado indican que una de las moléculas se acerca disminuyendo su distancia a 2.42 \AA y otra se aleja hasta 2.67 \AA , valores aún alejados de los encontrados en la dinámica *ab initio*, 2.41 y 3.61 \AA como consecuencia de la inversión del ángulo de piramidalización observada para $\alpha_0 = 170^\circ$ y las distintas constantes de fuerza empleadas.

Este hecho da cuenta de que es necesario un ángulo de piramidalización más extremo que el valor promedio encontrado en la simulación *ab initio* para provocar una asimetría axial del mismo orden que la encontrada en la dinámica *ab initio*. Para comprobar esto último, se realizaron dos simulaciones de 1 ns de producción bajo las mismas condiciones de las simulaciones anteriores con un ángulo de piramidalización mayor ($\alpha_0 = 165^\circ$ ó 160°) y constante de fuerza original ($1k_\alpha$), calculando las RDFs Cu-O y Cu-H (Figuras 6.48 y 6.49).

De modo que cuando el ángulo de piramidalización alcanza 160° las moléculas

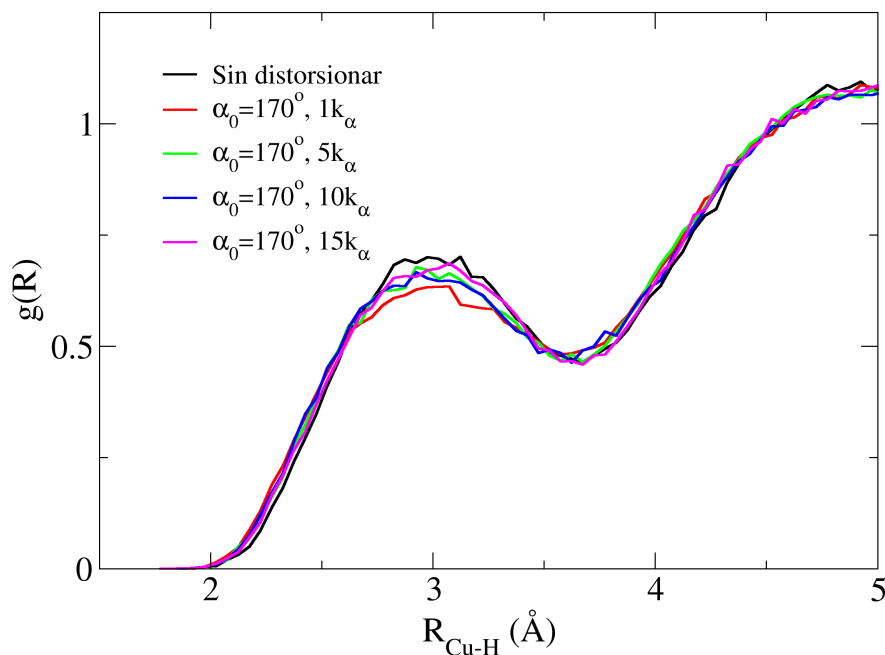


Figura 6.45: Funciones de distribución radial Cu-H clásicas del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$) y sin distorsionar.

de agua se escindan completamente, apareciendo un primer pico Cu-O mejor definido a distancia más cortas, 2.37 Å, que integra a una única molécula de agua y un segundo pico más ensanchado a una distancia más larga, 3.2 Å.

6.8. EXAFS clásico *vs.* EXAFS *ab initio*

El cálculo de los espectros EXAFS a partir de las estructuras obtenidas en las simulaciones clásicas nos va a permitir realizar un estudio comparativo del entorno de coordinación del átomo de Cu(II) del complejo con respecto a los espectros EXAFS obtenidos de las simulaciones *ab initio* con el funcional PBE-D.

Para obtener los espectros EXAFS teóricos de las simulaciones clásicas del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución, se procedió de la misma forma que en el capítulo anterior, se seleccionaron 200 configuraciones y se calculó el espectro EXAFS individual de cada una de ellas.

Los espectros EXAFS fueron calculados con el código FEFF (versión 9.0),³¹⁻³³ aplicando una corrección constante al nivel de Fermi (E_0) de 1 eV para cada espectro simulado de manera que se consiguiese el máximo solapamiento en el

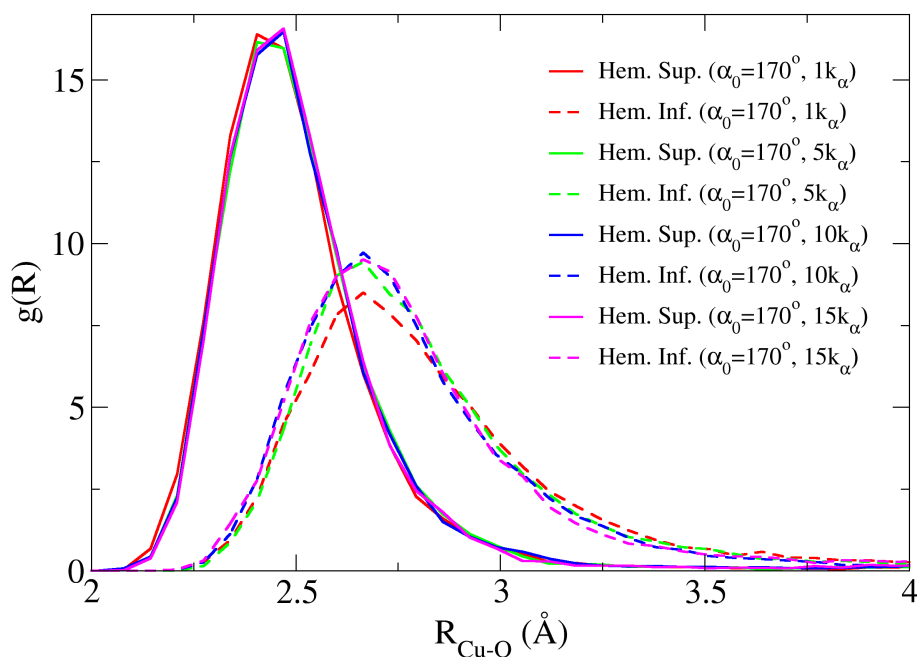


Figura 6.46: Funciones de distribución angulares Cu-O clásicas para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al eje perpendicular del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$).

espacio k con la señal EXAFS experimental proporcionada en el trabajo publicado por Carrera y col.⁹

Las Figuras 6.50 y 6.51 comparan el espectro EXAFS experimental con los espectros EXAFS teóricos obtenidos de las trayectorias clásicas y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución, respectivamente.

La comparación de los espectros EXAFS teóricos obtenidos de las trayectorias clásicas en fase gas y en disolución muestran una misma frecuencia de oscilación con lo que en ambos medios las distancias de coordinación encontradas son iguales. Esto es lógico si tenemos en cuenta que las propiedades estructurales estudiadas a partir de las trayectorias clásicas del complejo en fase gas y en disolución no han mostrado diferencia alguna.

Sin embargo, como ya se comentó en el capítulo anterior, el espectro EXAFS *ab initio* obtenido de la trayectoria en fase gas presenta una frecuencia de oscilación ligeramente menor que la obtenida para el complejo en disolución, lo que corresponde a distancias de coordinación ligeramente mayores.

La Tabla 6.19 recoge las distancias de coordinación promedio y los factores de DW obtenidas de las trayectorias clásicas y *ab initio* en fase gas y en disolución

6. DESARROLLO DE UN MODELO CLÁSICO FLEXIBLE DEL COMPLEJO $(\text{Cu}(\text{en})_2)^{2+}$.

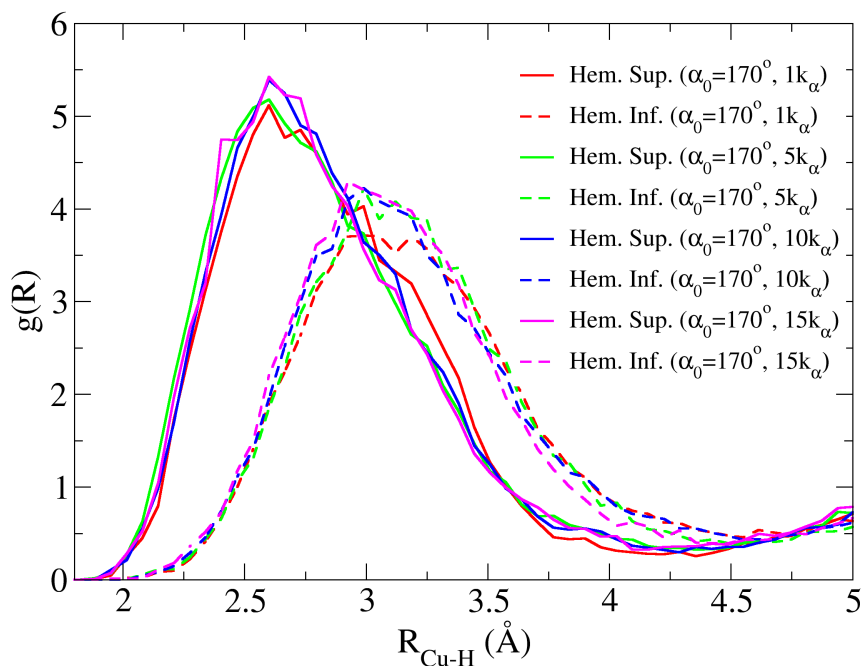


Figura 6.47: Funciones de distribución angulares Cu-H clásicas para el intervalo $[0,30]^\circ$ con respecto al eje perpendicular del plano molecular conteniendo los cuatro átomos de N del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$ y $1k_\alpha$, $5k_\alpha$, $10k_\alpha$ ó $15k_\alpha$).

con los obtenidos del ajuste del EXAFS experimental.

Tabla 6.19: Distancias de coordinación Cu-N y Cu-C (en Å) del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en fase gas y en disolución obtenido de las trayectorias clásicas y *ab initio*. Los valores entre paréntesis indican el factor de DW (\AA^2).

	Cu-N		Cu-C	
	Fase gas	Disolución	Fase gas	Disolución
Clásica	2.05 (0.0045)	2.05 (0.0032)	2.91 (0.0074)	2.91 (0.0051)
<i>Ab initio</i>	2.06 (0.0045)	2.04 (0.0034)	2.91 (0.0058)	2.87 (0.0044)
Exp. ⁹		2.01 (0.0036)		2.84 (0.0060)

Más allá de los posibles cambios en los espectros EXAFS del complejo al pasar de fase gas a disolución, la comparación de los espectros clásicos y *ab initio* presentan frecuencias y amplitudes, prácticamente, idénticas, de ahí que se obtengan distancias de coordinación Cu-N y Cu-C muy próximas entre sí.

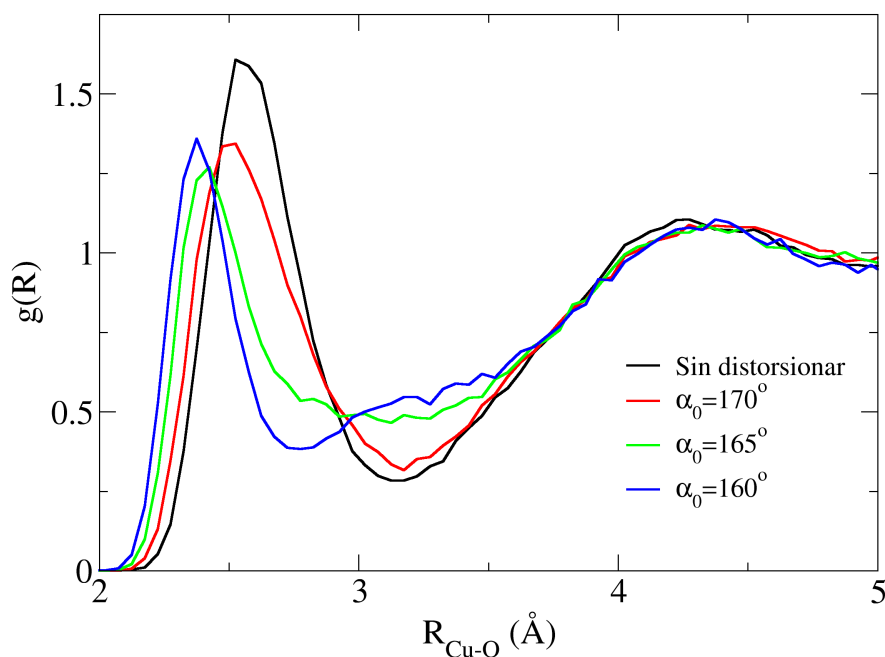


Figura 6.48: Funciones de distribución radial Cu-O clásicas del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$, 165° ó 160°) y sin distorsionar.

El aspecto más significativo en la comparación de los espectros EXAFS clásicos y *ab initio* lo encontramos en el hombro de la señal a 5.7 \AA^{-1} , el cual según la descomposición del espectro *ab initio* en las contribuciones de dispersión simple y de dispersión múltiple de los distintos átomos que rodean ion Cu(II), realizada en el capítulo anterior (Figura 5.26), corresponde a los caminos de retrodispersión simple y múltiple de los átomos de C e H.

La Figura 6.52 representa la descomposición en las contribuciones de dispersión simple o *Simple Scattering* (SS) y de dispersión múltiple o *Multiple Scattering* (MS) del espectro EXAFS clásico, así como las correspondientes contribuciones del espectro EXAFS *ab initio* obtenido en el capítulo anterior.

De modo que la comparación de las contribuciones de los espectros clásico y *ab initio* muestran una gran similitud para los caminos de retrodispersión simple y múltiple Cu-N, diferenciándose algo más en la contribución de retrodispersión simple Cu-C como consecuencia de la diferencia en la distancia de coordinación encontrada en ambas trayectorias.

En el caso del espectro EXAFS clásico, tampoco, encontramos ninguna contribución apreciable en los caminos de retrodispersión correspondientes al átomo de O de las moléculas de agua axiales, con lo que corroboramos la imposibili-

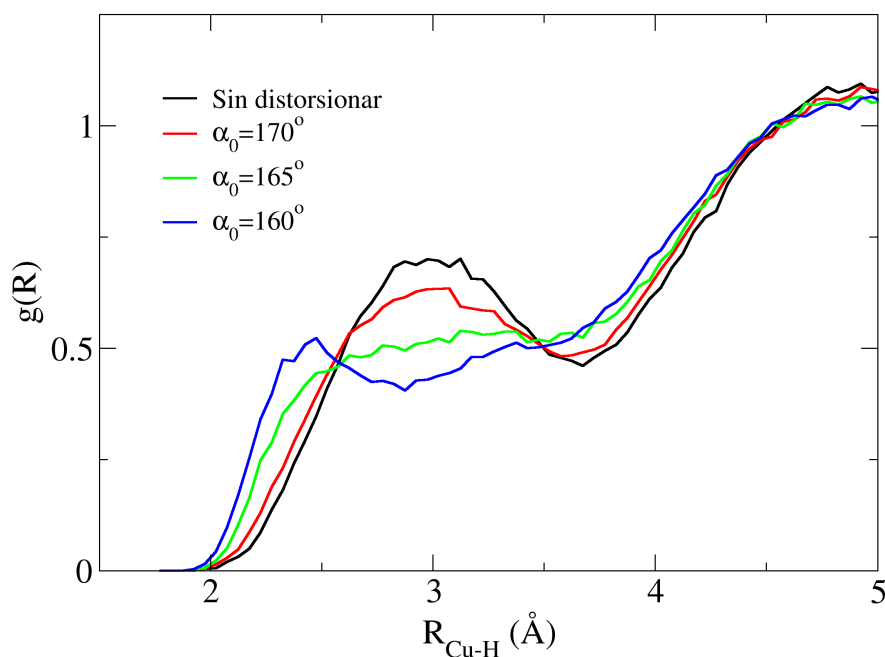


Figura 6.49: Funciones de distribución radial Cu-H clásicas del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ distorsionado ($\alpha_0 = 170^\circ$, 165° ó 160°) y sin distorsionar.

dad de determinar la presencia de dichas moléculas de agua en el entorno de coordinación del Cu(II) a partir del ajuste de la función EXAFS experimental.

6.9. Conclusiones

Hemos desarrollado un potencial de interacción $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$ que incorpora grados de flexibilidad intramoleculares del complejo de cobre. Para ello se han considerado los modos normales de vibración del complejo obtenidos del cálculo cuántico y un potencial intermolecular basado en las energías de interacción calculadas mecano-cuánticamente del muestreo de su superficie de energía potencial. El ajuste de ambos potenciales es muy preciso presentando desviaciones estándar menores a 1 kcal/mol y 4 kcal/mol para el potencial intra e intermolecular, respectivamente.

La comprobación de los puntos cuánticos intra e intermoleculares muestreados en el desarrollo del potencial clásico al nivel de cálculo utilizado en la dinámica *ab initio* han mostrado el buen comportamiento del potencial desarrollado para describir la flexibilidad del complejo en fase gas y las energías de interacción en disolución.

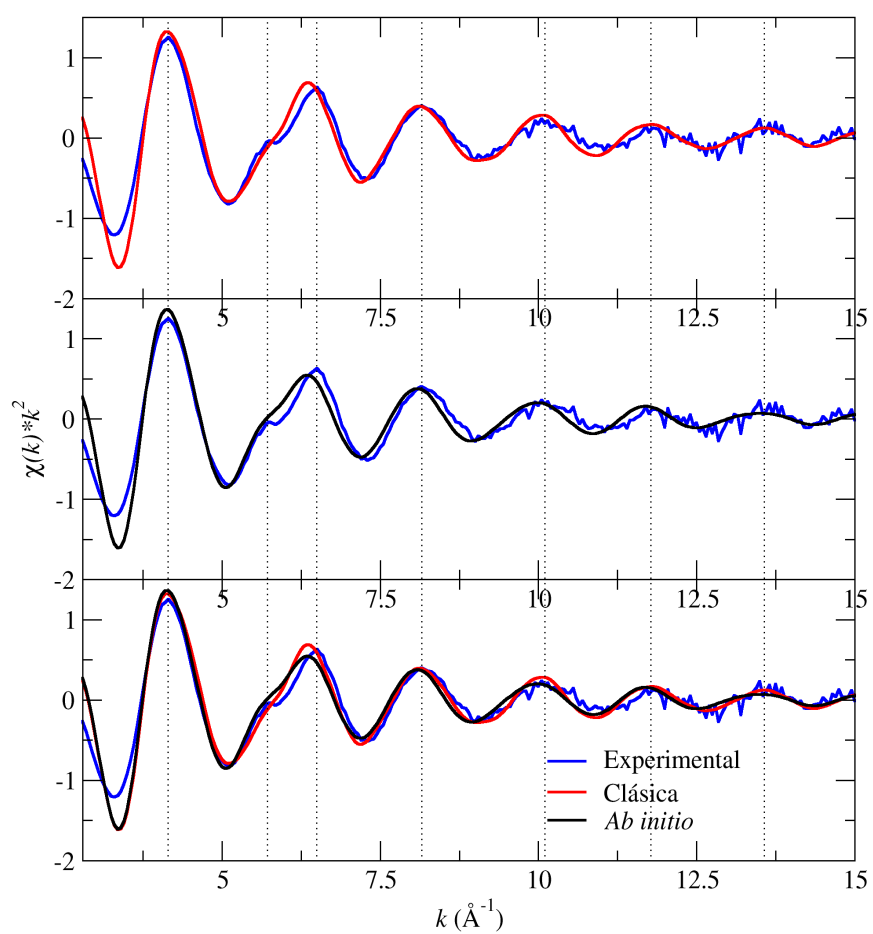


Figura 6.50: Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias clásica y *ab initio* del complejo en fase gas.

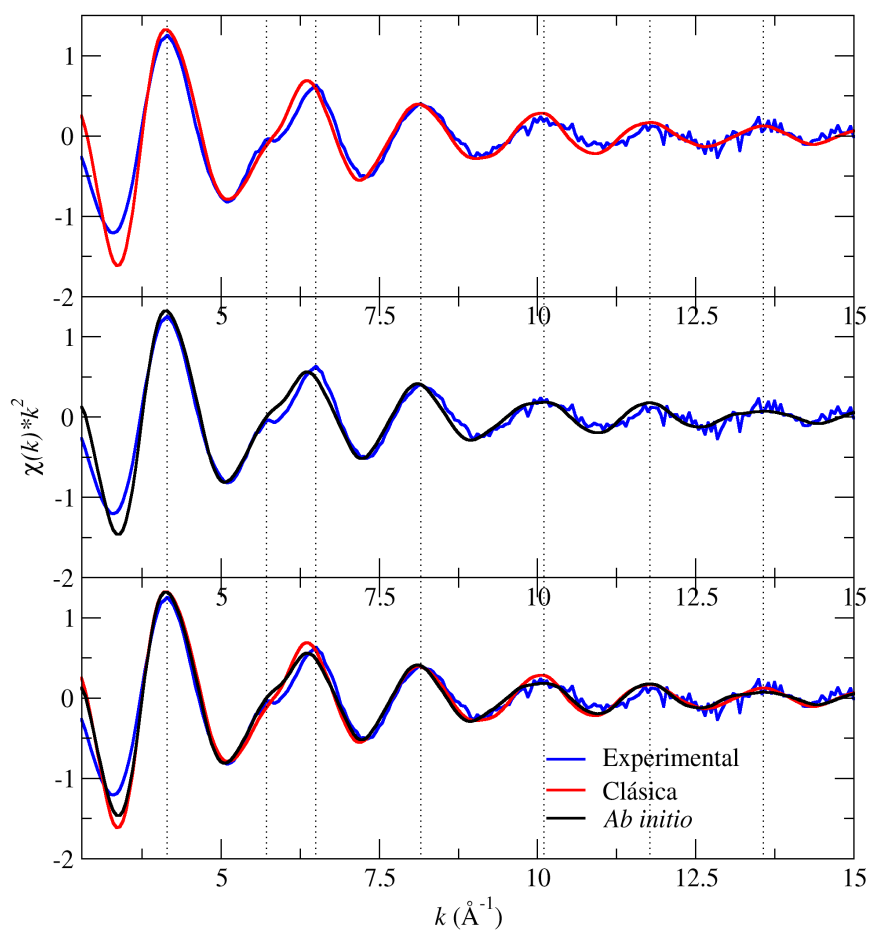


Figura 6.51: Comparación del espectro EXAFS experimental del complejo $[\text{Cu(en)}_2]^{2+}$ en disolución con los espectros teóricos obtenidos de las trayectorias clásica y *ab initio* del complejo en disolución.

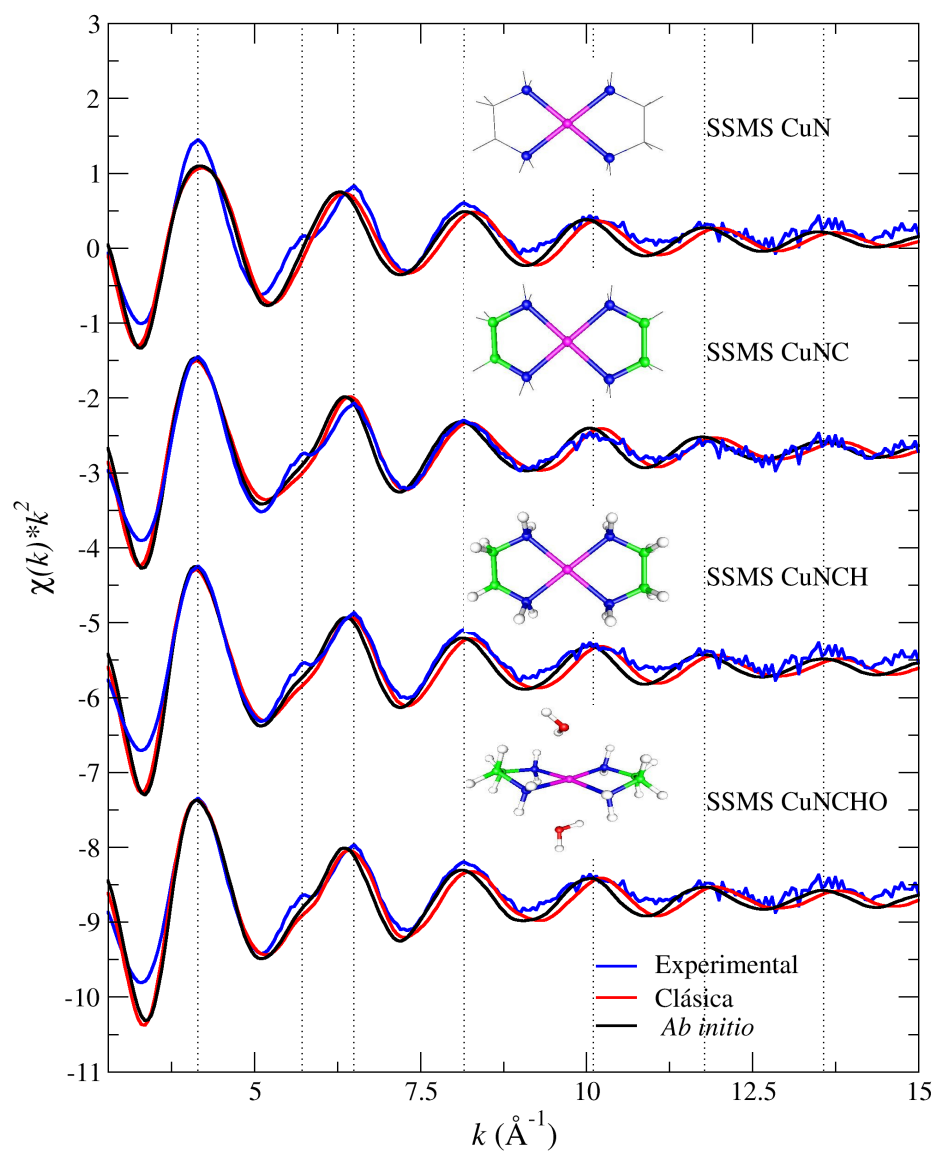


Figura 6.52: Descomposición de los espectros EXAFS clásico y *ab initio* del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ en disolución.

El análisis de las RDFs Cu-O y Cu-H clásicas revela un comportamiento distinto de las moléculas de agua axiales en comparación con el obtenido de la dinámica *ab initio*, pudiéndose resumir en la observación de una hidratación axial simétrica en el caso de la dinámica clásica y una hidratación axial asimétrica para la dinámica *ab initio*.

En el caso de la simulación clásica se obtienen dos moléculas de agua axiales a una distancia Cu-O de 2.53 Å, mientras que en la *ab initio* las escinde a 2.34 y 3.61 Å. Otro aspecto que llama la atención es la diferencia en cuanto a la orientación de estas moléculas en base a la componente azimutal de los tres ejes de inercia de la molécula, mientras que en la dinámica clásica las dos moléculas presentan una distribución del vector \vec{u}_{HH} paralelo al plano molecular del complejo permitiendo un balanceo de la molécula de agua a través de los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp , las distribuciones *ab initio* muestran orientaciones muy distintas para las dos moléculas de agua. Así, la molécula de agua del hemisferio superior, más cercana al cobre, se dispone, al igual que la clásica, presentando una distribución del vector \vec{u}_{HH} paralelo al plano molecular del complejo aunque con distribuciones de los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp bien definidas, lo que da lugar a una molécula de agua muy fijada. Mientras que la molécula de agua axial del hemisferio inferior, más lejana al cobre, aunque también presenta el vector \vec{u}_{HH} paralelo al plano molecular, no muestra ninguna simetría de las funciones de distribución de los vectores \vec{u}_μ y \vec{u}_\perp .

El estudio en base al ángulo de piramidalización del complejo al pasar de fase gas a disolución para las simulaciones clásicas muestran prácticamente el mismo grado de piramidalización y de inversión en ambos medios, lo cual se aleja del comportamiento encontrado en las dinámicas *ab initio* con el funcional PBE-D, donde las distorsiones dinámicas encontradas en fase gas dan paso a una distorsión estática en disolución provocando una mayor rigidez y distorsión del complejo.

Atendiendo a los resultados obtenidos de la distorsión del complejo y de la asimetría de las moléculas de agua axiales en la dinámica *ab initio*, se formulan dos cuestiones sobre el potencial clásico desarrollado que ayudan a entender si son las moléculas de agua próximas al complejo las que provocan su distorsión o si es esta última lo que provoca la asimetría de las moléculas de agua axiales.

La primera cuestión relacionada al efecto *many-body* muestra como la presencia de una molécula de agua próxima al complejo da lugar a una perturbación electrónica del sistema capaz de provocar no sólo la asimetría axial cuando una segunda molécula de agua se aproxima al ion Cu(II) sino una ligera piramidalización del complejo. Esto nos lleva a concluir que el complejo en presencia del resto del disolvente tendería a anclarse en una de las posibles deformaciones del ángulo de piramidalización dando lugar a una asimetría axial aún más acusada.

Por otro lado, los resultados obtenidos en el estudio de la distorsión estática a partir de las simulaciones clásicas realizadas imponiendo distintos ángulos de piramidalización al complejo nos demuestra el buen comportamiento del potencial desarrollado puesto que permite observar la asimetría de las moléculas de agua axiales mostrada en la dinámica *ab initio* como consecuencia del efecto estérico provocado al utilizar un ángulo de piramidalización igual a 160° , sólo algo mayor al encontrado en la dinámica *ab initio*, 169° .

Por último, los espectros EXAFS teóricos obtenidos a partir de las trayectorias

clásicas y su comparación con los espectros EXAFS *ab initio* nos muestran cómo no es posible observar la distorsión del complejo como consecuencia de su piramidalización, puesto que ambos espectros EXAFS presentan, prácticamente, la misma frecuencia y amplitud, y pone una vez más de manifiesto la insensibilidad de la técnica EXAFS para detectar las moléculas de agua axiales al comprobarse nuevamente que los caminos de retrodispersión simple y múltiple de los átomos de O de dichas moléculas no contribuyen de manera significativa en la señal.

6.10. Bibliografía

1. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules*; Clarendon Press, Oxford, 1990.
2. Popelier, P. *Atoms in Molecules. An Introduction*; Prentice Hall, Harlow, 2000.
3. Biegler-König, F.; Schönbohm, J. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 1489.
4. Cramer, D.; Kraka, E. *Croat. Chem. Acta* **1984**, *57*, 1259.
5. Cramer, D.; Kraka, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 627.
6. Bader, R. F. W.; Austen, M. A. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 4271.
7. Arnold, W. D.; Oldfield, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12835.
8. Jenkins, S.; Morrison, I. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *317*, 97.
9. Carrera, F.; Sánchez Marcos, E.; Merklings, P. J.; Chaboy, J.; Muñoz-Páez, A. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6674.
10. Figgen, D.; Rauhut, G.; Dolg, M.; Stoll, H. *Chem. Phys.* **2005**, *311*, 227.
11. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
12. Trujillo, C.; Lamsabhi, A. M.; Mó, O.; Yáñez, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3229.
13. Noguera, M.; Bertran, J.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 333.
14. Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Ugliengo, P.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 5740.
15. Georgieva, I.; Trendafilova, N.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5668.
16. Rimola, A.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 24189.
17. Rizzo, R. C.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4827.
18. Gubskaya, A. V.; Kusalik, P. *J. Chem. Phys. A* **2004**, *108*, 7151.
19. Clark, S. J.; Segall, M. D.; Pickard, C. J.; Hasnip, P. J.; Probert, M. J.; Refson, K.; Payne, M. C. *Z. Kristallogr.* **2005**, *220*, 567.

20. McNellis, E. R.; Meyer, J.; Reuter, K. *Phys. Rev. B* **2009**, *80*, 205414.
21. Smith, W.; Forester, T. *Molec. Graphics* **1996**, *14*, 136.
22. Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, J. *Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6269.
23. Besler, B. H.; Merz Jr., K. M.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 431.
24. Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1984**, *5*, 129.
25. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
26. Tkatchenko, A.; Scheffler, M. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *102*, 073005.
27. Martínez, J. M.; Martínez, L. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*(7), 819.
28. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford: Clarendon Press., 1989.
29. Refson, K. *Comput. Phys. Commun.* **2000**, *126*, 310.
30. Martínez, J. M.; Merklings, P. J.; Pappalardo, R. R.; Refson, K.; Sánchez Marcos, E. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *111*, 101.
31. Ankudinov, A. L.; Ravel, B.; Rehr, J. J.; Conradson, S. D. *Phys. Rev. B* **1998**, *58*, 7565.
32. Rehr, J. J.; Albers, R. C. *Rev. Mod. Phys.* **2000**, *72*, 621.
33. Ankudinov, A. L.; Nesvizhskii, A. I.; Rehr, J. J. *Phys. Rev. B* **2003**, *67*, 115120.



Concluding Remarks

The main conclusions of this Thesis are summarized in the following points.

1. Theoretical study of Pcs in aqueous solution: energetic, structural and dynamic analysis

We have developed an intermolecular potentials between water and a set of phthalocyanine derivatives, based on first-principles quantum mechanical information. The extensive prospection of potential energy surfaces together with the functional form proposed have allowed us to straightforwardly describe and intermolecular potential where the most stabilizing water-phthalocyanine interaction energy is as small as ca. -6 kcal/mol. It has been possible due to the small standard deviation obtained in the global fixing, smaller than 0.7 kcal/mol for the case of CuPc.

The study of these macrocycles has allowed us to find an operative way to transfer a significant fraction of the intermolecular potential in solution. A transferability procedure has been established to develop other water-phthalocyanine derivate potentials. This fact may be envisaged as the first step for future studies of a wide series of Pcs where new, central or peripheral, functional groups are considered. Furthermore, the proposed method could be easily applied to other families of macrocycles such as porphyrins.

The estimation of the mean interaction energy of insoluble CuPc and H₂Pc, and the soluble [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ in water, is coherent with the experimental behaviour. Interestingly, the analysis of the surrounding solvent structure for the three compounds does not show as dramatic changes as may be expected from their different solubility character. The transition from H₂Pc to CuPc decreases the solvent density located near by the macrocycle center, while the rest of the solvent distribution is not altered by this fact. When the sulphonate groups are introduced in the copper phthalocyanine the changes exclusively affect the water molecules located in the macrocycle outer regions, remaining unaltered the axial region. The local character of solute-solvent interactions changes induced by the chemical differences of the macrocycles is a relevant finding.

The shell model developed in order to study the different hydration shells of the three systems has allowed us to obtain a detailed study of the structure and dynamics of the water belonging to the hydrophilic and hydrophobic regions.

According to the solvent structure, the orientational distribution of water molecules indicated that the phthalocyanine macrocycle, Pc^{2-} , does not change the orientation of the water molecules even if they belong to the first hydration shell. Only it is possible to find a parallel orientation to the molecular plane of the macrocycles for the water molecules belonging to the axial region. Therefore, the water molecules placed in hydrophobic regions does not present any structural changes with respect to the structure of the pure water.

Interesting differences were found in the shell-by-shell dynamic analysis carried out. The fact that the mean residence time calculated for the axial region was twice as much as the peripheral one pointed out that other dynamic properties should be analyzed to understand the low diffusivity of the water molecules belonging to the hydrophobic region. The results obtained for the translational self-diffusion coefficient and reorientational time of the water molecules placed in the axial and peripheral region agreed with their mean residence times.

The same behaviour was found in the study of the water-water interactions. The distribution of the geometric parameters that define the hydrogen bond between two water molecules calculated shell-by-shell for the three systems studied is not altered. However, the hydrogen bond lifetimes calculated for the water molecules belonging to the first shell are four times longer than the value of the second shell, and, specifically, the axial water molecules present a HB lifetime twice longer than of the peripheral one.

In view of the structural and dynamic results obtained for the water molecules with hydrophobic character placed in the peripheral region, we may conclude that this type of water molecules exhibits a similar behaviour to that of the iceberg model described by Frank and Evans, as icebergs are icelike from a dynamical perspective but waterlike as far as structure is concerned.

2. Hydration of $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex: from *ab initio* to classical Molecular Dynamics

We have carried out *ab initio* Molecular Dynamics simulations of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in gas phase and in aqueous solution with the CASTEP code, using plane waves and the PBE and PBE-D functionals. In both cases, we applied Vanderbilt's ultrasoft pseudopotentials, taking 410 eV as energy cutoff.

The analysis of the hydration structure done from the Cu-O and Cu-H radial and angular distribution functions shows two different behaviours. The PBE-D simulation indicates that two water molecules are located above and under the molecular plane defined by the four N atoms of the complex, at 2.41 and 3.61 Å, showing an asymmetric axial hydration, while water molecules are placed at ~ 4.0 Å coordinated to the Cu(II) ion in the PBE simulation.

The hydration of the equatorial region around the amine groups shows also some differences between the two simulations. The N-O and N-H RDFs show that the hydrogen bonds formed between the H atoms of the amine groups and the O

atom of the water molecule for the PBE simulation are more linear than for the PBE-D one. Besides, the interaction energy of the hydrogen bonds is larger for the PBE simulation. This fact suggests that the lack of axial water molecules for the PBE simulation could be motivated by the competence of this type of interaction with the Cu(II)-axial water ion-dipole one. This is supported by the optimized structure obtained from the complex plus two water molecules initially placed in the axial region. When the PBE functional is used the two water molecules are moved towards the amine groups forming two bridge hydrogen bonds, while the PBE-D optimization geometry leads to a water molecule remaining in the axial region, and the second one is located in-between the two amine groups forming a bridge hydrogen bond.

According to the structure and dynamics of the complex, the results indicate that the PBE functional doesn't alter the dynamics of pyramidalization of the complex when it goes from gas phase to aqueous solution, presenting in both cases an average pyramidalization angle of 172° . However, the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex shows a different behaviour when the PBE-D functional is used. The average pyramidalization angle changes from 173° (gas phase) to 169° (aqueous solution) and its inversion frequency in solution reduces with respect to that in gas phase.

Therefore, we define the pyramidalization of the complex as a dynamic distortion when the PBE functional is used or as a static distortion in the case of PBE-D.

Taking into account the expensive computational cost of the *ab initio* Molecular Dynamics simulations performed, we have developed an interaction potential for the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}\text{-H}_2\text{O}$, which incorporates degree of intramolecular flexibility of the complex. The flexible intramolecular interaction potentials was based on the normal modes of the complex obtained from quantum mechanical calculations. In the case of intermolecular interaction potentials, we fitted the quantum mechanical interaction energies obtained of the PES exploration.

The good behaviour of the interaction potential developed were checked against MP2 and p.w./PBE-D calculations.

According to the classical hydration structure, the analysis of the Cu-O and Cu-H radial and angular distribution functions indicates that two water molecules are located in the axial region at 2.53 \AA , i.e. a symmetrical axial hydration is provided.

Apart from the differences found in the classical hydration structure of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex with respect to the *ab initio* one, the analysis of the pyramidalization dynamics of the complex from the classical simulations showed a different behaviour too.

The pyramidalization angle in gas phase obtained from the classical simulations is in accordance with the *ab initio* one. However, the dynamic behaviour of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution shows a different behaviour from the classical than from the *ab initio* MD simulation. In the classical case, the complex maintains the inversion frequency observed in gas phase, showing a dynamic distortion.

We have tested the many-body effect in the interaction potentials developed in order to understand the origin of the axial asymmetry observed in the *ab initio* simulations. In the *ab initio* case, the presence of a first water molecule perturbs the complex maximizing its interaction. This disfavours the interaction energy of

the second water molecule, moving its minimum to larger distance than the first one.

We have checked the steric effect associated to the static distortion of the complex using the interaction potentials. The results obtained from the classical simulations of the $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ complex in aqueous solution with different values of the equilibrium pyramidalization angle show the good behaviour of the interaction potential developed since it is possible to observe the axial asymmetry of the water molecules coordinated to the Cu(II) ion.

The analysis of the EXAFS spectra calculated from classical and ab initio simulations does not allow us to observe the distortion of the complex since both spectra present the same frequency and amplitude. Furthermore, both spectra reveal the insensitivity of the EXAFS technique to detect the axial water molecules since the single scattering paths of O atom of the water molecules does not contribute to the signal.



Artículo

J. Chem. Phys. 2011, 134, 024503

Modeling the interactions of phthalocyanines in water: From the Cu(II)-tetrasulphonate to the metal-free phthalocyanine

Elisa I. Martín, Jose M. Martínez, and Enrique Sánchez Marcos^{a)}

Departamento de Química Física, Universidad de Sevilla, E-41012 Sevilla, Spain

(Received 17 August 2010; accepted 30 November 2010; published online 10 January 2011)

A quantum and statistical study on the effects of the ions Cu^{2+} and SO_3^- in the solvent structure around the metal-free phthalocyanine (H_2Pc) is presented. We developed an *ab initio* interaction potential for the system $\text{CuPc-H}_2\text{O}$ based on quantum chemical calculations and studied its transferability to the $\text{H}_2\text{Pc-H}_2\text{O}$ and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}\text{-H}_2\text{O}$ interactions. The use of the molecular dynamics technique allows the determination of energetic and structural properties of CuPc , H_2Pc , and $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ in water and the understanding of the keys for the different behaviors of the three phthalocyanine (Pc) derivatives in water. The inclusion of the Cu^{2+} cation in the Pc structure reinforces the appearance of two axial water molecules and second-shell water molecules in the solvent structure, whereas the presence of SO_3^- anions implies a well defined hydration shell of about eight water molecules around them making the macrocycle soluble in water. Debye-Waller factors for axial water molecules have been obtained in order to examine the potential sensitivity of the extended x-ray absorption fine structure technique to detect the axial water molecules. © 2011 American Institute of Physics. [doi:10.1063/1.3528934]

I. INTRODUCTION

Photodynamic therapy (PDT) is an emerging noninvasive binary therapy for the treatment of different types of cancers. It involves the use of a photosensitizer (PS) in combination with visible light to produce reactive oxygen species which selectively destroy malignant cells.^{1–4} A large number of metal-containing macrocycles have been synthesized and investigated for application in PDT, since the first approval of hematoporphyrin derivatives as a PS for PDT clinical applications.^{5–9}

Among many important technological applications,^{10–13} phthalocyanines (Pcs) have been recently identified as promising PSs for PDT because their typical absorption at ~ 680 nm is more intense than that corresponding to the porphyrin family.¹⁴ However, Pcs are generally known to be insoluble due to their strong tendency to aggregate in aqueous solutions because of their high lattice energy.^{15–18} Both properties can significantly decrease their photosensitizing ability. Besides, water solubility is an essential requirement for PDT action.¹⁹

In order to decrease Pc aggregation and increase their photodynamic activity, apart from metal and metalloid atoms inserted in the macrocycle center to substitute the two central hydrogen atoms of metal-free phthalocyanine (H_2Pc), several hydrophilic and amphiphilic groups have been introduced in the macrocycle periphery obtaining different substituted and soluble metal phthalocyanines (MPcs).^{5,20}

There is a significant number of studies which present the photochemical and electronic properties of metal-free phthalocyanines and their substituted or unsubstituted metal derivatives.^{21–25} However, none of them have dealt with the basic interactions of these derivatives with water which

are finally responsible for their solubility. Thus, the solvent structure around these compounds in water and the influence of the metal cation in the central cavity as well as hydrophilic and amphiphilic groups at the macrocycle periphery have not been investigated at a theoretical level. In order to address this question, this work is devoted to the theoretical study by means of classical molecular dynamics (MD) simulations of a set of three representative phthalocyanine derivatives in water. This will supply a molecular description of the main factors determining the interactions of water molecules with the different chemical motifs belonging to the macrocycle.

In this case, we have chosen the CuPc complex which is the most common metal phthalocyanine produced and used in the industry. This complex is a macrocyclic conjugated planar molecule formed by four isoindole units, joined by four nitrogen atoms, rendering a unique fully symmetric tetradentate ligand [Fig. 1(a)]. Although CuPc is a rather large complex, it is quite rigid, probably due to the so-called macrocyclic effect which yields, for a complex with a cyclic polydentate ligand, a greater stability than for a comparable noncyclic ligand. This fact allows us to treat the copper complex as rigid when studying the $\text{CuPc-H}_2\text{O}$ interaction, in contrast to other biochemical metal environments, where the inherent flexibility of the peptide units must be taken into account.²⁶ In order to study the effects of Cu^{2+} cation in the macrocycle and the $(\text{SO}_3)^-$ anions in the hydration structure, the metal-free phthalocyanine (H_2Pc) [Fig. 1(b)] and the 3,4',4'',4'''-tetrasulphonated derivative of the CuPc complex, $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ [Fig. 1(c)] have also been investigated. The comparison among the three types of structures will allow us to get insight in their different interactions with water as well as to monitor the changes from insoluble to soluble behaviors.

The first step in this work is the development of an appropriate intermolecular potential between the CuPc complex and water. We have taken advantages of some of our previous

^{a)}Electronic mail: sanchez@us.es.

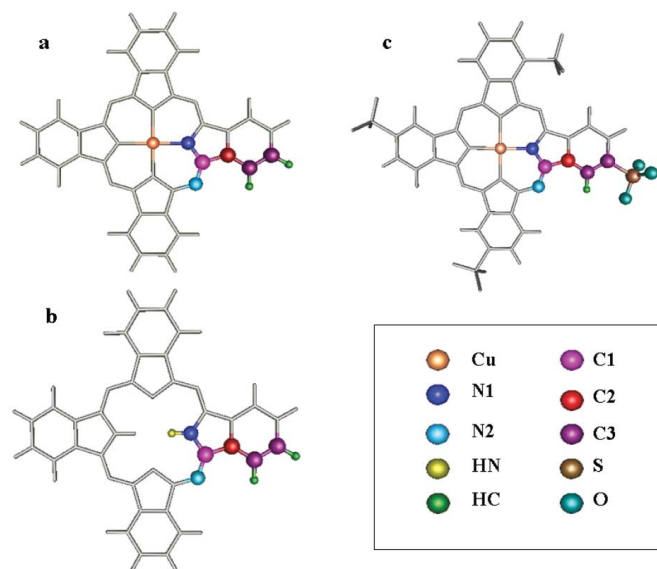


FIG. 1. Structure and atomic types employed for the three phthalocyanines studied: (a) CuPc, (b) H₂Pc, and (c) [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻.

strategies for developing hydrated ion–water interaction potentials, based on the hydrated ion model, $[M(H_2O)_x]^{n+}$ and *ab initio* quantum–mechanical interaction energies.^{27–29} In the current case, the metal cation, Cu²⁺ is coordinated to a Pc²⁻ macrocycle, the solvent interacting with the complex by means of an *ab initio* MPC–H₂O interaction potential. Therefore, the role played by the water molecules of the first shell in the metal aquaion, (H₂O)_x, is now played by the macrocycle, Pc²⁻.

The paper is organized in the following manner. The development of an *ab initio* interaction potential for CuPc–H₂O is presented and tested by carrying out classical MD simulations. The degree of transferability of this interaction potential to the other two Pcs is investigated, and the corresponding intermolecular potentials are established and tested for H₂Pc–H₂O and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻–H₂O. Energetic and structural properties are extracted from the analysis of these simulations and differences among them are highlighted.

II. METHODOLOGY

The lack of interaction potentials suitable for describing the hydration phenomenon of phthalocyanine complexes forces us to develop them as a first step in this study. In this section, the building process of *ab initio* interaction potentials between each of the three different macrocyclic compounds (CuPc, H₂Pc, and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻) and the solvent is described together with the molecular dynamics simulation details. Two different strategies have been followed in the potential development. The first potential

built corresponds to the CuPc complex and it is based on a thorough exploration of the potential energy surface (PES) involving the complex and a water molecule. An analytical site–site-like function is then used to describe the interaction between the two units. A set of coefficients present in the mathematical expression are fitted to reproduce the quantum interaction energies. The other two potentials are built on the basis of an extension of the CuPc–H₂O potential, transferability playing a key role in the development process.

A. CuPc–H₂O interaction potential

A set of quantum–mechanical interaction energies must be computed to define an *ab initio* based interaction potential like those presented in this work. It implies the definition of the level of calculation and the way the PES is sampled in order to extract representative configurations. In the next two sections both aspects are considered.

1. Quantum chemical computations: Choice of the level of calculation

In order to make computations affordable, considering the size of the complexes we are dealing with and the number of calculations needed to develop the first of the interaction potentials (CuPc–water), a compromise between accuracy and feasibility must be accepted. For that reason a much smaller system is used in test calculations. The reference complex must have a similar environment to that found for copper atom in the phthalocyanine, i.e., a neutral complex with a

planar coordination environment for the cation defined by four nitrogen atoms. The $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2$ complex fulfills those requirements and has been used for that purpose, optimizing a C_{2v} structure under the constraint of fixing the Cu and the four N atoms within the same plane (See Table I S in the supplementary material).³⁰ The fully relaxed structure is only 2.9 kcal/mol more stable than the C_{2v} structure here used. The CuPc complex is a neutral open-shell system, whose most stable electronic state is a doublet, the radical character mainly associated to the Cu $3d_{x^2-y^2}$ orbital, which overlaps the Cu–N bond regions in the molecular plane, with small contributions from the in-plane 2p orbitals of the ligand atoms.³¹ The model complex, $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2$, is also a neutral open-shell system, where the most stable electronic state is also a doublet. As in the case of the CuPc complex, the highest spin density is associated to the Cu $3d_{x^2-y^2}$ orbital with small contributions from the in-plane N 2p orbitals of the amino-ligands.

The model complex and a water molecule have been optimized at different level of computations employing the 6-31g(d) basis set and keeping those geometries fixed, the intermolecular Cu–O distance has been optimized along the axial direction. The *ab initio* calculations have been performed with the GAUSSIAN03 package.³² For each case, the interaction energy at those geometries, defined as

$$E_{\text{int}} = E_{\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2-\text{H}_2\text{O}} - E_{\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2} - E_{\text{H}_2\text{O}}, \quad (1)$$

has been computed. Table I collects those results.

As a reference method, Table I also contains CCSD single point calculations for the optimized geometries. Among the four methods, BHLYP provides the closest results to those of the CCSD level and is therefore adopted for obtaining the interaction energies between the phthalocyanine complexes and the solvent. Previous works on Cu(II) complexes^{33,34} also shows the suitability of this functional when compared with CCSD(T) results.

The proper use of a pure *ab initio* based two-body potential implies that many-body effects³⁵ must be small enough (approximately negligible) in order to approximate the total interaction energy as a sum of pair interactions (pairwise additivity approximation). Potentials were fitted to the *ab initio* interaction energies without including BSSE (basis sets superposition error) corrections, following a recent study of Alvarez-Idaboy and Galano,³⁶ which suggests that when small basis sets are used the application of the counterpoise method worsens the noncorrected interaction energies compared to the CBS-extrapolated results. The use of a rather small basis sets is imposed by the large computational

cost needed to obtain the fitted potentials. Two factors are responsible of these high requirements. The quite large size of the solute molecule and the high number of configurational arrangements needed for an appropriate potential energy surface scan. Following the strategy of Kim *et al.*³⁷ for the BSSE estimation of the interaction energy, the most attractive configuration found in the scan has a relative error of 30%. This should be considered a reasonable upper limit for the error estimation because the considered structure is one of the arrangement where the fragments are closer. Once provided the feasibility of the methodology for building this type of intermolecular potentials, additional computational efforts will be made to improve the quantum-mechanical level.

Before sampling the PES of the CuPc–H₂O system with the aim of developing the corresponding interaction potential, a test exploration has been performed in order to detect possible many-body effects appearing when more than one water molecule simultaneously interacts with the target complex. In this context, polarization effects present in a metal center simultaneously interacting with two water molecules have been previously detected in square planar complexes of Pt(II) (Ref. 38) leading to asymmetric solvation environments around the metal ion. With that purpose a set of geometries in which two water molecules located in the axial region above and below the molecular CuPC plane have been tested. One of the water molecules is kept fixed at a distance that optimizes the interaction with the copper complex (2.66 Å), while the second solvent molecule (on the other side of the molecular plane) is moved along the axial direction as shown in Fig. 2. For each of the considered geometries, the total interaction energy is defined as

$$E_{\text{int}} = E_{\text{CuPc}(\text{H}_2\text{O})_2} - E_{\text{CuPc}} - 2E_{\text{H}_2\text{O}} \quad (2)$$

and can be compared with the equivalent quantity assuming pairwise additivity,

$$E_{\text{int}}^{\text{two-body}} = E_{\text{int}}(\text{CuPc}(\text{H}_2\text{O})_A) + E_{\text{int}}(\text{CuPc}(\text{H}_2\text{O})_B) + E_{\text{int}}(\text{H}_2\text{O}_A - \text{H}_2\text{O}_B). \quad (3)$$

The different E_{int} appearing on the right hand side of Eq. (3) are defined as in Eq. (1). Figure 2 shows the excellent agreement between energies obtained through expressions (2) and (3) revealing how, in this case, the interaction with one water molecule in the neighborhood of the metal center does not alter significantly the interaction of the complex with a second water molecule located on the other side of the molecular plane. These results are reasonable to adopt a pure two-body approximation when building a CuPc–H₂O interaction potential.

2. PES exploration and potential building

Compared to previous pair interaction potentials involving smaller metal ion complexes, the size of the CuPc complex forces now to a much larger exploration of the PES. Due to the symmetry of the complex, only half of the two hemispheres around the complex has to be sampled. Figure 3 shows the polar coordinates employed for the

TABLE I. Optimized Cu–O distance and interaction energies for the $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2)_2-\text{H}_2\text{O}]$ complex at different levels of calculation. Values in parenthesis correspond to the single point CCSD interaction energies computed at optimized geometries of the different methods. Distances are in Å and energies in kcal/mol.

	HF	B3LYP	BHLYP	MP2
$r_{\text{Cu-O}}$	2.52	2.52	2.43	2.42
E_{int}	–2.23 (–3.65)	–2.42 (–4.49)	–3.51 (–3.83)	–4.16 (–3.47)

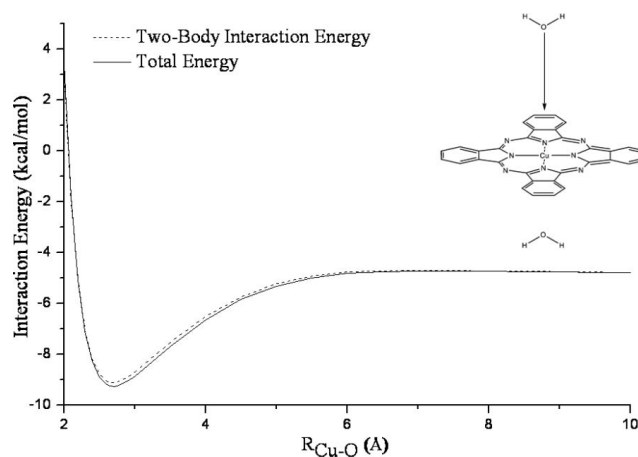


FIG. 2. Total and two-body interaction energy obtained through expressions (2) and (3).

surface prospection and Table II, the ranges and steps employed for the three variables.

Additionally, different orientations of the water molecule were also sampled. Specifically, three orientations have been considered and are also shown in Fig. 3. They correspond to ion-dipole, inverse ion-dipole, and hydrogen bond like orientations. This systematic prospecting produced more than 2200 single point calculations from which the interaction energies were computed. It is worth mentioning that the internal water geometry is kept fixed and consistent with the water model to be employed in the molecular dynamics simulations, i.e., the SPC/E model.³⁹

To describe the interaction between the CuPc complex and the solvent during the molecular dynamics simulations

the following site-site type analytical function has been employed:

$$E_{\text{CuPc-H}_2\text{O}} = \sum_i^{\text{CuPc sites}} \sum_j^{\text{water sites}} A_{ij} \cdot e^{-B \cdot r_{ij}} + \frac{C_6^{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{D_8^{ij}}{r_{ij}^8} + \frac{E_{10}^{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad (4)$$

Charges present in the electrostatic contribution to the interaction have been obtained by means of the Merz-Kollman procedure^{40,41} (BHLYP/6-31g(d) calculation of the CuPc system). The SPC/E charges have been used for the water atoms. Parameters present in the short range terms (exponential and r^{-n} contributions) have been fitted to reproduce the whole set of interaction energies. Different sets of exponents, n , were tried during the fitting process, the 6-8-10 combination providing the best fit. The common employed 6-12 functional form leads to a fitting much less satisfactory what indicates the complexity of the short-range interactions in the region close to the macrocycle. Potential function must keep the symmetry of the units, in particular that present in the phthalocyanine complex, thus atoms have been grouped according to the chemical nature and symmetry. The labels employed are shown in Fig. 1(a), and Table 2S in the supplementary material³⁰ lists all the fitted coefficients and charges employed in expression (4). The fit quality is shown in Fig. 4 where the fitted energies are plotted against the *ab initio* interaction energies. A standard deviation of 0.63 kcal/mol is obtained showing the excellent correlation between the quantum chemical information and the analytical function employed to describe the CuPc-solvent interaction.

In spite of the large number of geometries considered in the fitting process, the complexity of the copper phthalocyanine system compelled us to explore in detail the behavior of expression (4) for the geometries not included in the set of points used during the fitting process. The aim is to

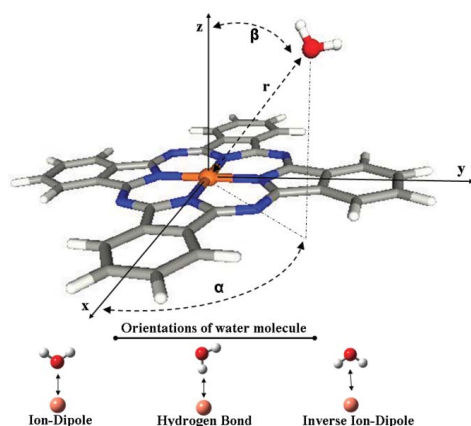
FIG. 3. Coordinates and orientations employed in the exploration of the CuPc-H₂O PES.

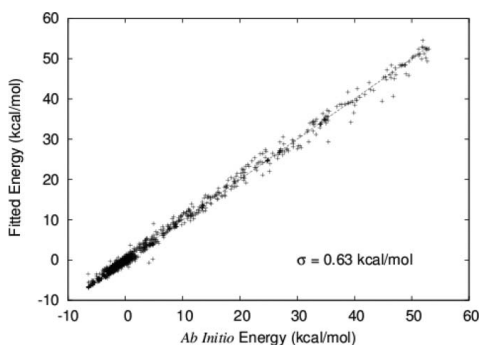
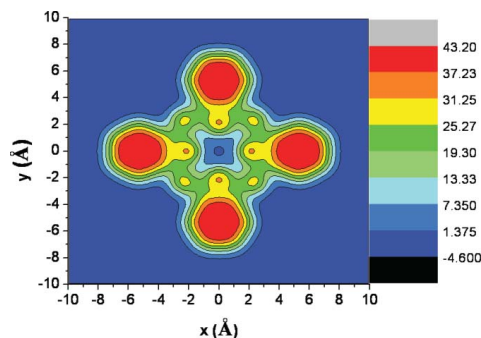
TABLE II. Ranges and steps employed for the three variables in the exploration of the CuPc-H₂O PES.

Variable	Range	Step
r (Å)	1.4–7.4	0.1–0.25
α (°)	0–45	9
β (°)	0–80	10

discard anomalous or strange results for unexplored regions by means of building up isocontour maps in which a systematic sampling of a water molecule position is performed optimizing its orientation at each point. Figure 5 shows one of those plots in which the oxygen of the probe water is kept in a plane distant 2 Å from the CuPc plane. An appropriate behavior (no artificial holes—deep attractive wells—or peaks—high repulsive barriers) together with the right symmetry of the interaction can easily be observed, what supposes an additional validation of the developed interaction potential.

B. Extending the CuPc-H₂O interaction potential to other phthalocyanine complexes

Taking into account the chemical similarities among the CuPc, H₂Pc, and [CuPc(SO₃)₄]^{4−} complexes and the high computational cost needed to develop the CuPc–water interaction potential, it would be desirable to follow a cheaper strategy when describing the interaction with the solvent molecules for the other two cases. The strategy adopted relies on the possibility of making part of the CuPc–water potential transferable to the other complexes, fact likely feasible, due to the limited chemical changes present when moving from one compound to another. From a practical point of view, it means to keep partly the short-range contribution of the interaction potential (r^{-n} terms) by maintaining the coefficients fitted in the CuPc case for most of the atoms also present in the new complexes. The coefficients associated only to the chemically different groups can be obtained either by a fitting process or by adopting, if available, a functional form and associated coefficients already published in the literature. The first option has been employed in the H₂Pc complex, be-

FIG. 4. Fitted vs *ab initio* energy for the CuPc-H₂O interaction.FIG. 5. Isoenergetic contour for the CuPc-H₂O interaction for the plane $z = 2$ Å. The CuPc system is in the plane xy . Energy values are in kcal/mol.

cause as in the copper complex no information is available for that system in terms of interaction potentials. However, for the sulphonated derivative, Lennard-Jones type parameters are available⁴² in the literature for the SO₃[−] unit. We have adopted them and coupled with the rest of the parameters developed for the CuPc system. In this case, however, the system presents some extra degrees of freedom associated to the rotation of the sulphonate units.

The electrostatic contribution to the interaction energy is adapted to each of the complexes following the same procedure employed in the CuPc case: a set of charges reproducing the electrostatic potential generated by the converged wavefunction at the optimized geometry of the complex. The level of calculation in the two new cases is the same as that previously used for the CuPc system. Opposite to the short-range contributions, the electrostatic part is then specifically obtained for each complex but at a very low computational effort: a single quantum chemical calculation provides all the formal charges needed for that contribution.

1. The H₂Pc-H₂O case

Figure 1(b) shows the atomic types used in the definition of the H₂Pc complex. Compared to the CuPc complex, only the central part of the macrocycle changes: the tetracoordinated copper cation is now substituted by two hydrogen atoms linked to two of the four previously defined N1 type nitrogen atoms.

In our approach, the short-range coefficients associated to the two hydrogen and four nitrogen atoms nearest to the center of the complex will be now fitted by performing a PES survey. At first glance, it could be reasonable to explore only the region around the center of the macrocycle because that is where the new involved atoms are located. However, in order to check our strategy involving transferability, a full scan similar to that performed in the CuPc case has been performed. In this way we do not only sample the right region for fitting the new coefficients but also generate information useful to check the quality of the approximation. The set of coefficients obtained from the fitting and charges are shown in Table 3S in

the supplementary material.³⁰ The goodness of fitting can be observed in Fig. 6, showing the excellent agreement between the *ab initio* and the fitted interaction energies. In fact, the standard deviation remains below 1 kcal/mol what undoubtedly supports the strategy followed to generate a H₂Pc–H₂O interaction potential based on the one previously developed for the copper complex. This agreement is a relevant achievement concerning future works because we have at our disposal a valid strategy for building lower cost interaction potentials for other metal–phthalocyanine complexes.

2. The [CuPc(SO₃)₄]^{4−}–H₂O case

The transition from the CuPc to the tetrasulphonated copper macrocycle interaction potential has been done adopting the CHARMM (Ref. 42) Lennard-Jones parameters for the S and O atoms of the SO₃[−] units (see Table 4S in the supplementary material³⁰). For the rest of atoms, the short range parameters of the CuPc complex have been kept. The [CuPc(SO₃)₄]^{4−} charges are showed in Table 5S in the supplementary material.³⁰

In this case, we have tested the approximation by means of comparing *ab initio* interaction energies and energies obtained by the analytical potential for structures involving water molecules around the sulphonates groups generated from a molecular dynamics simulation. A set of 615 structures have been considered and the standard deviation obtained is 3.8 kcal/mol. Although the σ value is larger for this complex, we have to take into account that in this case, the average interaction energy of water molecules in the neighborhood of the sulphonate groups is about 3-fold larger than in the previous complexes, due to the net charge introduced by each sulphonate. Thus, the relative error of the approach can still be considered acceptable.

A difficulty found when introducing the SO₃[−] groups is their ability to rotate. In order to take into account that possibility, a rotational barrier has been introduced by fitting a torsional potential to the quantum chemical energies obtained when rotating the groups. The [CuPc(SO₃)₄]^{4−} complex presents two nonequivalent sulphonate groups, see Fig. 1(c). For the three equivalent units (linked to carbon 4), a rotation barrier of 1.7 kcal/mol is found, whereas in the

nonequivalent unit (linked to carbon 3) this barrier reaches 7.6 kcal/mol. A cosine function, typically used in torsional barriers ($E_{\text{tor}} = V_n[1 + \cos(n\phi - \delta)]$), has been fitted in each case to reproduce the rotation energy profiles.

C. Simulation details

Molecular dynamics simulations at 300 K were performed with the DLPOLY code⁴³ in the canonical ensemble (NVT) using a Nose–Hoover thermostat and periodic boundary conditions. The initial configurations are built with the PACKMOL code⁴⁴ providing cubic boxes in which the length of the box sides are chosen to keep a density of 0.997 g/cm³. In each of the simulations performed, the box contains a phthalocyanine complex fully solvated (several hydration layers before reaching box end). The number of water molecules included are 1398, 1401, and 2085 for the CuPc, H₂Pc, and [CuPc(SO₃)₄]^{4−} systems, respectively. A timestep of 0.5 fs was employed and simulation runs lasted for 10 ns. For the trajectory analysis, structures were saved every 50 timesteps. A cutoff distance of 9 Å was applied in all the cases and Ewald sum methodology⁴⁵ applied to account for the electrostatic interactions. For the case of the charged complex, the charged system term has been taken into account.⁴⁶ Simulations containing just the amount of water molecules above-mentioned were also performed with the aim of obtaining hydration energies in the energetic analysis (Sec. III).

III. RESULTS

The hydration phenomenon for the considered macrocycles is studied from the structural and energetic point of view on the basis of the molecular dynamics simulations results. The ultimate goal is shedding light on the effects that chemical changes present when moving from one compound to another have on their solvation properties.

A. Energetics

Hydration energies have been computed for the three complexes taking into account the average interaction energies of the simulations involving the complex in solution and the corresponding box containing just the same number of water molecules,

$$\Delta E_{\text{hyd}}^{300\text{K}} = \langle E_{\text{solute+solvent}} \rangle - \langle E_{\text{solvent}} \rangle - \langle E_{\text{solute}} \rangle. \quad (5)$$

Given that H₂Pc and CuPc have been assumed to be rigid, $E_{\text{solute}} = 0$. Then, its average in the above equation is also zero. In the case of [CuPc(SO₃)₄]^{4−}, $\langle E_{\text{solute}} \rangle$ represents the average energy of the solute in gas phase at 300 K. The term $\Delta(PV)$ connecting the hydration energy with the experimental hydration enthalpy has been estimated from NPT (isothermal-isobaric ensemble) test simulations for the non-sulphonated systems. Values below 0.5 kcal/mol have been obtained. This means that Eq. (5) provides a fair estimation of the hydration enthalpy.

Values are collected in Table III. Hydration enthalpies for the nonsulphonated complexes are very similar taking into account the error bar estimations (a standard deviation of about

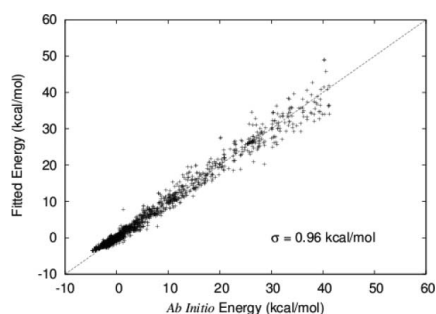


FIG. 6. Fitted vs *ab initio* energy for the H₂Pc–H₂O interaction.

TABLE III. Hydration energies (kcal/mol).

Complex	$\Delta E_{\text{hyd}}^{300\text{K}}$
CuPc	-60
H ₂ Pc	-51
CuPc(SO ₃) ₄ ⁴⁻	-364

60 kcal/mol is found for each average value). Experimentally the two compounds are highly insoluble in water compared to the highly soluble CuPc(SO₃)₄⁴⁻ macrocycle that incorporates the water solubilizing sulphonate groups. The tendency is well reproduced by our simulations. Even more, it is known^{33,47} that the inclusion of metal ions at the center of the macrocycle, slightly increases its original solubility. Our results also point out in that direction. Values of Table III might lead to think that CuPc and H₂Pc complexes are soluble in water, however two facts hampers that conclusion. The well known tendency to self-aggregate these kind of complexes exhibit²⁰ leads to take into account a magnitude that must be overcome during the solvation process, i.e., the lattice energy of the solid compound. For the H₂Pc species, the value for that magnitude is found¹⁷ to be in the range [-45.5, -43.6] kcal/mol, i.e., very close to the ΔH_{hyd} values obtained through the simulations. That match leads to think that not only the enthalpic contribution is the driving force for the solvation process, but also the entropic term could play a key role, particularly considering the size of the macrocycle and the solvent reorganization it might imply. However, estimation of the configurational entropy from the simulations is out of the scope of this contribution. The overall impression of the energetic analysis is that the intermolecular potentials employed provide very reasonable and consistent results supporting a detailed analysis of the hydration structure adopted

by the solvent around the three different phthalocyanine complexes.

B. Solvent structure

The knowledge of the hydration structure around the complexes should help in understanding the similar or different behavior that the three complexes exhibit in solution. The lack of experimental knowledge about the hydration phenomenon for this kind of macrocycles is remarkable and only understandable for those complexes presenting very low solubility. Therefore the possibility of performing statistical simulations employing reliable interaction potentials become a very attractive alternative because they are able to provide a detailed image of the solvent properties.

A typical function providing information about the distribution adopted by the solvent around a solute is the radial distribution function⁴⁵ ($g(r)$). Figure 7 shows the radial distribution functions corresponding to the center of the macrocycle–water oxygen pairs obtained for the three studied cases. For the copper complexes, the RDFs (radial distribution functions) represent the $g_{\text{Cu-O}}$ distributions due to the position occupied by the ion in the complex. The three distributions show similar, but not exact, patterns.

In all the cases a well structured distribution can be observed, even at distances as large as 9 Å. Additionally, the first well defined peaks show intensities below one. It is obvious that the size of the complex is in the source of that situation because highly charged (+3) cations,^{48–50} for instance, exhibit metal-oxygen distributions that already reaches the limiting value of one at about 8 Å. In fact, the size and the planar symmetry of the macrocycles make RDFs difficult to interpret. One option to overcome this problem could be the analysis of different RDFs centered on different atoms/centers

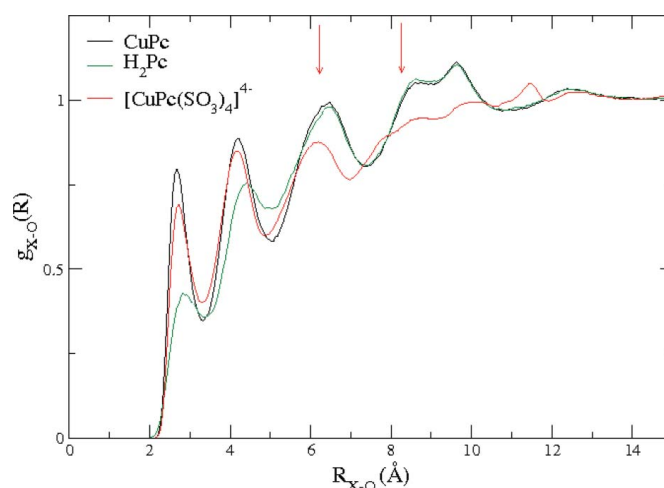


FIG. 7. X-O radial distribution functions (X = center of the macrocycle) for CuPc (black line), H₂Pc (green line), and [CuPc(SO₃)₄]⁴⁻ (red line) in water. Arrows locate the average Cu-S distances in the tetrasulphonated complex.

of the complexes. Instead, we have adopted a different strategy to study the solvent structure around the solute with the hope of providing a more global view of the changes observed in the solvent distribution for the different macrocycles. On one hand the RDFs of Fig. 7 can be decomposed into contributions obtained for different nonoverlapping regions by an angular definition. In these angular DFs (distribution functions), the space around the central position, geometrical center of the macrocycle in our case, is split into different regions, which are defined by an azimuthal angle θ relative to the axis perpendicular to the molecular plane.³⁸ This way, distribution functions, equivalent to the global RDF, for the solvent present in each of these regions can be obtained separately. A global, but not spherically averaged, view of the solvent distribution can be obtained by means of spatial distribution functions (SDFs).⁵¹ SDFs show three-dimensional views of the solvation by enclosing volumes in which solvent probability is the highest. Figures used in this work shows volumes enclosing regions where the solvent atom densities are 3.5 times the average solvent density. The discussion of the solvent arrangements around the three studied phthalocyanine complexes will be based on the analysis of these two complementary functions.

1. CuPc

Cu–O and Cu–H RDFs are plotted in Fig. 8. A first peak located at 2.68 Å is found for the Cu–O case while this value moves to 3.07 Å for the Cu–H one. This first shell of oxygen atoms around the copper ion integrates to 1.9 atoms, i.e., almost two water molecules on average are placed in the neighborhood of the metal center. According to the planar character of the macrocycle, they occupy equivalent places but on different sides of the molecular plane. The distance

between the water oxygen and hydrogen first maxima (0.39 Å) is a clear indication that the metal center does not impose a marked orientation for those water molecules. For highly oriented water molecules following an ion–dipole interaction,⁴⁹ that value is near 0.7 Å. This tendency has already been observed in solvent molecules axially hydrating Pd(II) and Pt(II) square planar hydrated ions^{29,38,52} and understood on the basis of the hydrogen-bonded network defined by the rest of solvent molecules. The previous planar complexes were hydrophilic (aquaions) while now the complex is neutral and of hydrophobic character, and interestingly in both the cases a labile situation is found for the water molecules located in that region. Water orientation will be revisited later on the light of the spatial distribution functions.

Well defined peaks, beyond the first shell around the metal center, are found in the Cu–O RDF at 4.2, 6.4, and 8.7–9.6 Å. Whether these peaks define water molecules interacting with other atoms of the macrocycle or belong to bulk water molecules at longer distances of the copper atom is a piece of information not available from that spherically averaged distribution. Angle-resolved distributions can provide such information. Figure 9 shows the decomposition of the Cu–O RDF for three intervals of the θ angle. The interval $[0^\circ\text{--}30^\circ]$ defines the first peak centered at 2.68 Å, i.e., the two axial water molecules, and part of the third maximum in Fig. 8 (6.4 Å) which corresponds to solvent molecules in a second axial hydration shell. The second defined contribution in the global RDF (4.2 Å) is defined by water molecules located in the interval $[30^\circ\text{--}60^\circ]$. In particular, that peak is almost exclusively built over water molecule contributions in a more restricted region, $[30^\circ\text{--}50^\circ]$, as can be observed in the inset present in Fig. 9. Those water molecules (about six) are essentially hydrogen bonded to the two axial waters previously mentioned. The broad maxima found in the 8.7–9.6 Å

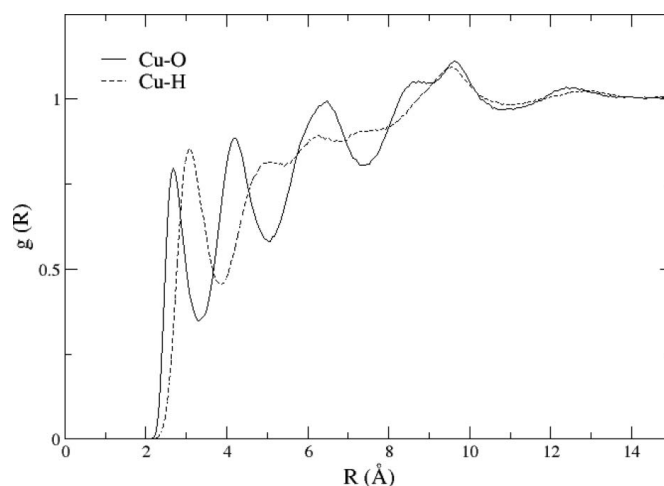


FIG. 8. Cu–O (solid line) and Cu–H (dashed line) radial distribution functions for CuPc in water.

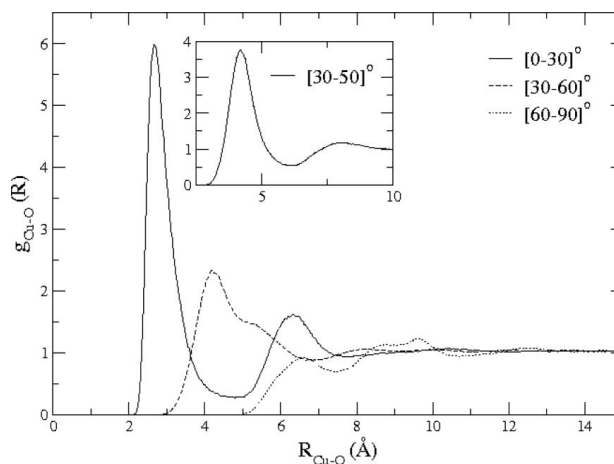


FIG. 9. Decomposition of Cu-O global radial distribution functions for CuPc in water into three angular regions, axial region: $\theta \in [0,30]^\circ$, intermediate region: $\theta \in [30,60]^\circ$, and equatorial region: $\theta \in [60,90]^\circ$. Inset shows the angular distribution function for the region $[30,50]^\circ$.

region are based on the contributions of water molecules near the equatorial region, $[60^\circ-90^\circ]$, and belong therefore to solvent molecules interacting with other atoms of the macrocycle beyond the central copper. Part of the maximum at 6.4 \AA is also based on water molecules found in this region. Images of a randomly taken snapshot from the simulation are shown in Fig. 10, where water molecules belonging to the three different regions can be identified.

The Cu-H RDF is much less defined than the Cu-O one, and only the first maximum already mentioned is well

resolved. Either orientations imposed by water hydrogen bond network and/or low reorientational times of the water molecules can justify the loss of structure for the water hydrogen distribution.

As previously mentioned, a global and complementary analysis of the solvent distribution can be obtained from the inspection of the SDFs. Figure 11 shows the water oxygen and hydrogen distributions obtained from the analysis of the CuPc simulation for water molecules in the neighborhood of the complex. The oxygen and hydrogen surfaces closest to the

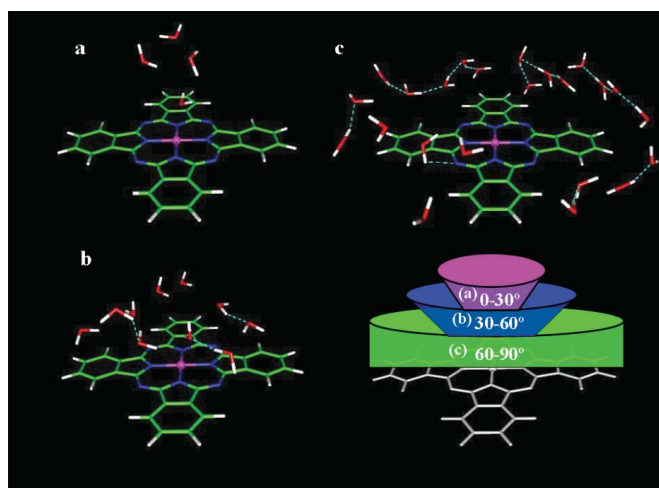


FIG. 10. Snapshot from the simulation CuPc in water. (a) Axial region: $\theta \in [0,30]^\circ$, (b) Intermediate region: $\theta \in [30,60]^\circ$, and (c) Equatorial region: $\theta \in [60,90]^\circ$.

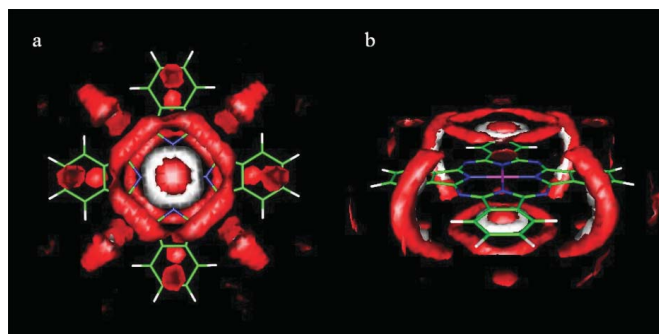


FIG. 11. Water oxygen (red surface) and hydrogen (white surface) SDFs from the simulation of CuPc in water. (a) axial perspective and (b) equatorial perspective.

copper atom are placed in a parallel plane to the macrocycle one, showing a rather parallel orientation of the axial water molecule regarding the complex. Oxygen atoms of the water molecules interacting with them clearly define a ring at the same distance of the complex while hydrogen atoms belonging to both kinds of solvent molecules are clearly placed in between the two oxygen surfaces. This distribution reflects a well structured hydrogen bonded network for the solvent occupying that region. Other regions exhibiting high solvent density correspond to water molecules located in between the isoindole units which define lobes connecting waters on both sides of the complex plane. It is interesting that for those water molecules, hydrogen and oxygen surfaces coincide what necessarily supposes a sequence of hydrogen bonds spatially adapted to the shape defined by the lobes. The last region with a high density of solvent molecules correspond to molecules located on top (both sides) of the hexagonal ring of the isoindole units. While the red spots are well defined, the lack of high density surfaces associated to the hydrogen atoms denote a region with an easy reorientation for the solvent molecules.

2. H_2Pc and $[CuPc(SO_3)_4]^{4-}$

The way solvent interacts with the other two considered complexes can be analysed on the basis of the differences observed when compared with the CuPc case. In this sense, and paradoxically—considering what previously presented about the global RDFs—Fig. 7 is very informative. The distribution for the H_2Pc complex differs for distances below 6.0 Å, while for longer distances both distributions practically match. In the other complex the situation is simply the opposite, distributions are pretty much the same up to 5.9 Å, while clearly differ for longer distances. In this sense, the free metal Pc and the sulphonated cases exhibit different solvent distributions when compared to the copper phthalocyanine, that correspond to complementary spatial domains. Therefore the analysis concerning these two macrocycles can be focused on those local regions where the differences are observed.

An easy way to confirm this interpretation of the global RDFs is to visualize the differences between SDFs of the solvent atoms obtained for each of the complexes and that of the CuPc. Figure 12 shows the SDF-difference for the metal free phthalocyanine and only those regions

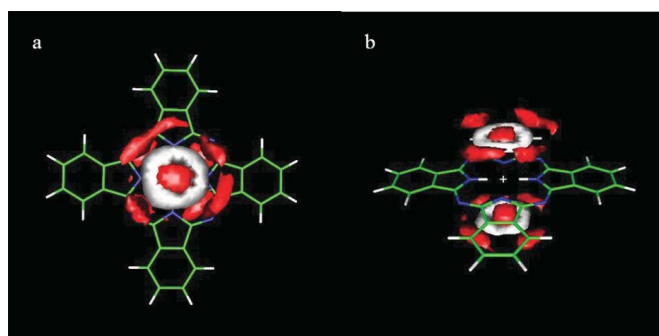


FIG. 12. Solvent SDFs-difference between the CuPc and the H_2Pc simulations ($SDF_{CuPc} - SDF_{H_2Pc}$). (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.

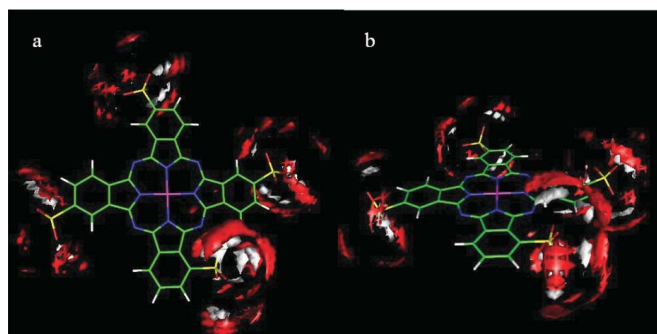


FIG. 13. Solvent SDFs-difference between the $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ and the CuPc simulations ($\text{SDF}_{[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}} - \text{SDF}_{\text{CuPc}}$). (a) Axial perspective and (b) Equatorial perspective.

in which the CuPc density is significantly higher are visualized. It is clearly confirmed how the substitution of the copper atom by two hydrogen atoms in the center of the macrocycle makes the axial region to be less populated: the integration number for the tiny RDF peak attributed to the first axial water molecules become now 1.1, defining therefore a more labile solvent structure. Partially, this fact is also transmitted to the solvent molecules directly interacting with those waters as indicated by the nearby spots.

In the $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ case, the solvent density for distances to the center of the complex in the region 5.8–10.5 Å is lower than that in the case of the CuPc. It is worth recalling that in that range is where the four centers of the sulphonate groups are located: Cu–S distances of 6.2 Å and 8.2 Å for the nonequivalent and equivalent sulphonates, respectively (small arrows in Fig. 7). It is then easy to understand the decrease of solvent density at those distances of the macrocycle geometrical center. The SDF-difference map for this complex, Fig. 13, shows the hydration shell of the sulphonates where the solvent density is higher compared to the previous phthalocyanines. In fact, on average, each sulphonate is hydrated by eight water

molecules which define the last peak (centered at 11.5 Å) of the global Cu–O RDF. Interestingly, Fig. 13 shows two different distributions: one for the three equivalent SO_3^- units and a different, and better defined one, for the nonequivalent group.

In the case of the three equivalent sulphonates (linked to carbon 4 in the isoindol unit), these groups are able to rotate during the simulation, producing a more spherically averaged solvent distribution for the hydration water molecules. In the case of sulphonate group linked to carbon 3, the SDF-difference reflects the more rigid orientation this unit keeps during the whole simulation. Figure 14 shows the distribution of angles adopted by the two type of sulphonates using one O–S–C–C dihedral angle as a reference. Three minima equally populated are found for the equivalent sulphonates with residence times on each minima in the order of 100–200 ps. In contrast, the nonequivalent sulphonate exhibits a hindered rotation keeping one of the equivalent configurations along the simulation with small fluctuations ($\pm 10^\circ$) around it.

3. Experimental detection of hydrating water molecules

Extended x-ray absorption fine structure (EXAFS)⁵³ spectroscopy is one of the most appropriate techniques to characterize solute environments in dilute aqueous solutions and has also been applied to phthalocyanine complexes.⁵⁴ In the most simple case (single scattering analysis), contributions from the atoms surrounding the absorber (copper ion in our case) to the EXAFS signal are summed up by shells (j) of equivalent backscatterer atoms according to the expression⁵³

$$\chi(k) = \sum_j \frac{N_j S_o^2}{k \bar{R}_j^2} |f_j^{\text{eff}}(k)| \sin(2k \bar{R}_j + \varphi(k)) \times e^{-2\bar{R}_j/\lambda(k)} e^{-2\sigma_j^2 k^2}, \quad (6)$$

k being the photoelectron wavevector, that is, the energy of the ejected photoelectron. Each contribution can be understood as an oscillatory signal multiplied by an amplitude factor. For each shell, the simulation analysis yields straightforward estimations for all the following parameters:

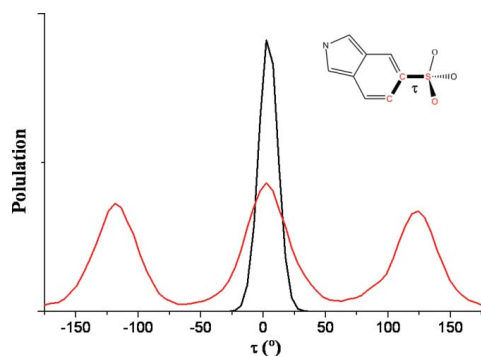


FIG. 14. Population of O–S–C–C dihedral angle of sulphonate groups linked to carbon 4 (red line) or linked to carbon 3 (black line) in the isoindol unit.

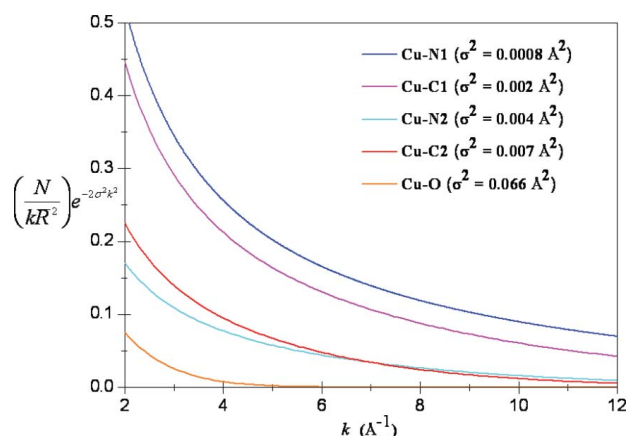


FIG. 15. The envelopes for N1, C1, N2, C2, and axial water oxygen atoms around the copper atom for $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ in water.

N : number of equivalent atoms in a given shell,

\bar{R} : average distance to the absorber for the atoms defining a shell, and

σ : Debye–Waller factor that measures the thermal and structural disorder in a shell.

In principle, the envelope of the oscillatory signal contribution of each shell,

$$\frac{N}{k\bar{R}^2} e^{-2\sigma^2 k^2}, \quad (7)$$

can be computed directly from the simulation. Although some factors present in Eq. (6) are not taken into account, the main differences between the different shell contributions are located in the above envelope, specially if the atomic number of the backscatterers are very close, as is our case: N and C atoms around the copper in the complex and O from the solvent. Due to the fact of using a rigid model for the phthalocyanine complexes, we can not estimate σ values for N and C contributions. However, the soluble 3,4,4',4'''-tetrasodiumtetrasulphonate phthalocyanine, i.e., one of the complexes here simulated, has been studied by EXAFS in dilute aqueous solutions analyzing the copper K-edge.⁵⁵ That work provides structural information such as distances and Debye–Waller factors for the first nitrogen and carbon atoms around the copper center. On the contrary, such information can be obtained for the solvent molecules by analyzing the waters occupying the axial positions during our simulation. Using both, the experimental and theoretical estimations, the envelopes [Eq. (7)] for the nearest atoms around the copper have been built and plotted in Fig. 15. It is clear the marginal contribution that the water oxygen atoms have on the final amplitude. According to this simple analysis, the detection of water molecules in the neighborhood of the copper ion is revealed as a very challenging aim, particularly if one takes into account other relevant contributions arising from multiple scattering phenomena.⁵⁵ Our results agrees with the experimental EXAFS analysis as the fit of the experimental

signal performed in that case did not improve if axial contributions arising from the solvent molecules were included.

IV. CONCLUSIONS

This work has presented a novel procedure to develop intermolecular potentials between water and a set of phthalocyanine derivatives, based on first-principles quantum mechanical information. The extensive prospection of potential energy surfaces together with the functional form proposed have allowed us to straightforwardly describe an intermolecular potential where the most stabilizing water–phthalocyanine interaction energy is as small as ca. -6.0 kcal/mol. It has been possible due to the small standard deviation obtained in the global fitting, smaller than 0.7 kcal/mol for the case of CuPc. The study of these macrocycles has allowed us to find an operative way to transfer a significant fraction of the intermolecular potential in solution. A transferability procedure has been established to develop a water–phthalocyanine derivative potential. This fact may be considered as the first step for future studies of a wide series of Pcs where new, central or peripheral, functional groups are considered. Furthermore, the proposed method could be easily applied to other families of macrocycles such as porphyrins.

The estimation of the mean interaction energy of insoluble CuPc and H_2Pc , and the soluble $[\text{CuPc}(\text{SO}_3)_4]^{4-}$ in water, is coherent with the experimental behavior. Interestingly, the analysis of the surrounding solvent structure for the three compounds does not show as dramatic changes as may be expected from their different solubility character. The transition from H_2Pc to CuPc decreases the solvent density located near by the macrocycle center, while the rest of the solvent distribution is not altered by this fact. When the sulphonate groups are introduced in the copper phthalocyanine the changes exclusively affect the water molecules located in the periphery of the macrocycle, the axial region remaining unaltered. The local character of the solute-solvent interaction changes induced by the chemical

differences of the macrocycles is a relevant finding. Properties located at the metal center, such as the photosensitizer activity of the complex in solution, should not be affected by the introduction of peripheral solubilizing groups.

The weakly bound axial solvent molecules present structural properties similar to those observed in other—highly soluble—planar complexes such as Pd(II) and Pt(II) hydrated ions.^{29,52} Such molecules define in that case what is called *meso-shell*,²⁹ exhibiting properties in between those found for the first and second hydration shells of a highly charged cation. In the cases here studied the term *meso-shell* does not apply because they strictly define the first solvent shell around the copper ion. However, this result opens a question: how important is the chemical nature of the planar complex when defining the properties of the water molecules directly interacting with the metal center? Further works on the characterization of the dynamic properties of the solvent interacting with the Pc complexes are currently ongoing.

Finally, the structural analysis performed, and conclusions obtained, reveals angular distribution and spatial distribution functions as very suitable tools to analyze changes in nonradially defined solvent distributions.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from the Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2008-05277) is acknowledged. E.I.M. thanks to the Spanish Ministerio de Educación for a predoctoral FPI grant.

- ¹T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Lorbek, J. Moan, and Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 889 (1998).
- ²S. B. Brown, E. A. Brown, and I. Walker, *Lancet Oncol.* **5**, 497 (2004).
- ³R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca, X. H. Hu, C. J. Childs, and C. H. Sibata, *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **1**, 27 (2004).
- ⁴M. R. Betty, S. L. Gibson, and S. J. Wagner, *J. Med. Chem.* **47**, 3897 (2004).
- ⁵N. L. Oleinick, A. R. Antunez, M. E. Clay, B. D. Richter, and M. E. Kenney, *Photochem. Photobiol.* **57**, 242 (1993).
- ⁶R. K. Pandey, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **4**, 368 (2000).
- ⁷C. M. Allen, W. M. Sharman, and J. E. Van-Lier, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **5**, 161 (2001).
- ⁸I. J. Macdonald and T. J. Dougherty, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **5**, 105 (2001).
- ⁹S. L. Haywood-Small, D. I. Vernon, J. Griffiths, J. Schofield, and S. B. Brown, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **339**, 569 (2006).
- ¹⁰M. S. Xu, J. B. Xu, M. Wang, and L. Que, *Appl. Phys.* **91**, 748 (2002).
- ¹¹L. E. Norena-Franco and F. K. Vasnik, *Analyst* (Amsterdam) **121**, 1115 (1996).
- ¹²A. Hagfeldt and M. Gratzel, *Acc. Chem. Res.* **33**, 269 (2000).
- ¹³M. Calvete, G. Y. Yang, and M. Hanack, *Synth. Met.* **141**, 231 (2004).
- ¹⁴R. Bonnett, *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy* (Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, 2000).
- ¹⁵*Phthalocyanine: Properties and Applications*, edited by C. C. Leznoff and A. B. P. Lever (VCH Publishers, Germany, 1989).
- ¹⁶N. B. McKeown, *Phthalocyanine Materials: Synthesis Structure and Function* (Cambridge University Press, Cambridge, 1998).
- ¹⁷R. B. Hammond, K. J. Roberts, R. Docherty, M. Edmondson, and R. Gairns, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1527 (1996).
- ¹⁸S. Yim, S. Heutz, and T. S. Jones, *Phys. Rev. B* **67**, 165308 (2003).
- ¹⁹M. C. DeRosa and R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **233**, 351 (2002).
- ²⁰T. Nyokong, *Coord. Chem. Rev.* **251**, 1707 (2007).
- ²¹Y. Chen, M. Hanack, W. J. Blau, D. Dini, Y. Liu, Y. Lin, and J. Bai, *J. Mater. Sci.* **41**, 2169 (2006).
- ²²M. Durmuş and T. Nyokong, *Photochem. Photobiol. Sci.* **6**, 659 (2007).
- ²³V. Chauke, A. Ogunsipe, M. Durmuş, and T. Nyokong, *Polyhedron* **26**, 2663 (2007).
- ²⁴M. Idowu and T. Nyokong, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **199**, 282 (2008).
- ²⁵D. K. Modibane and T. Nyokong, *Polyhedron* **27**, 1102 (2008).
- ²⁶J. F. Fuchs, H. Nedev, D. Poger, M. Ferrand, V. Brenner, J. P. Dognon, and S. Crouzy, *J. Comput. Chem.* **27**, 837 (2006).
- ²⁷R. R. Pappalardo and E. Sánchez Marcos, *J. Phys. Chem.* **97**, 4500 (1993).
- ²⁸R. R. Pappalardo, J. M. Martínez, and E. Sánchez Marcos, *J. Phys. Chem.* **100**, 11748 (1996).
- ²⁹J. M. Martínez, F. Torrico, R. R. Pappalardo, and E. Sánchez Marcos, *J. Phys. Chem. B* **108**, 15851 (2004).
- ³⁰See supplementary material at <http://dx.doi.org/10.1063/1.3528934> for fitted coefficients and charges of the different intermolecular potentials developed in this work.
- ³¹F. Evangelista, V. Carravetta, G. Stefani, B. Jansik, M. Alagia, S. Stranges, and A. Ruocco, *J. Chem. Phys.* **126**, 124709 (2007).
- ³²M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, *GAUSSIAN 03*, revision D.01; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- ³³J. Poater, M. Solá, A. Rimola, L. Rodríguez-Santiago, and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. A* **108**, 6072 (2004).
- ³⁴R. Rios-Font, M. Sodupe, L. Rodríguez-Santiago, and P. R. Taylor, *J. Phys. Chem. A* **114**, 10857 (2010).
- ³⁵M. J. Elrod and R. J. Saykally, *Chem. Rev.* **94**, 1975 (1994).
- ³⁶J. R. Alvarez-Idaboy and A. Galano, *Theor. Chem. Acc.* **126**, 75 (2010).
- ³⁷K. S. Kim, P. Tarakeshwar, and J. Y. Lee, *Chem. Rev.* **100**, 4145 (2000).
- ³⁸E. C. Beret, J. M. Martínez, R. R. Pappalardo, E. Sánchez Marcos, N. Doltsinis, and D. Marx, *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 2108 (2008).
- ³⁹H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, and T. P. Straatsma, *J. Phys. Chem.* **91**, 6269 (1987).
- ⁴⁰B. H. Besler, K. M. Merz, Jr., and P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.* **11**, 431 (1990).
- ⁴¹U. C. Singh and P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.* **5**, 129 (1984).
- ⁴²A. D. MacKerell, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack, Jr., J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. H. and D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhom, W. E. Reither III, B. Roux, M. Schlenkerich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wirkiewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus, *J. Phys. Chem. B* **102**, 3586 (1998).
- ⁴³W. Smith and T. Forester, *J. Mol. Graphics* **14**, 136 (1996).
- ⁴⁴J. M. Martínez and L. Martínez, *J. Comput. Chem.* **24**, 819 (2003).
- ⁴⁵M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids* (Clarendon, Oxford, 1989).
- ⁴⁶K. Refson, *Comput. Phys. Commun.* **126**, 310 (2000).
- ⁴⁷Y. Chen, M. Hanack, Y. Araki, and O. Ito, *Chem. Soc. Rev.* **34**, 517 (2005).
- ⁴⁸J. M. Martínez, R. R. Pappalardo, and E. Sánchez Marcos, *J. Chem. Phys.* **109**, 1445 (1998).
- ⁴⁹J. M. Martínez, R. R. Pappalardo, and E. Sánchez Marcos, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 3175 (1999).
- ⁵⁰F. Carrera, F. Torrico, D. T. Richens, A. Munoz-Páez, J. M. Martínez, R. R. Pappalardo, and E. Sánchez Marcos, *J. Phys. Chem. B* **111**, 8223 (2007).
- ⁵¹D. L. Bergman, L. Laaksonen, and A. Laaksonen, *J. Mol. Graphics Modell.* **15**, 301 (1997).
- ⁵²F. Torrico, R. R. Pappalardo, E. Sánchez Marcos, and J. M. Martínez, *Theor. Chem. Acc.* **115**, 196 (2006).
- ⁵³D. E. Sayers, E. A. Stern, and F. W. Lytle, *Phys. Rev. Lett.* **27**, 1204 (1971).
- ⁵⁴V. Krishnan, M. P. Feth, E. Wendel, Y. Chen, M. Hanack, and H. Bertagnolli, *Z. Phys. Chem.* **218**, 1 (2004).
- ⁵⁵F. Carrera, E. Sánchez Marcos, P. J. Merklings, J. Chaboy, and A. Munoz-Páez, *Inorg. Chem.* **43**, 6674 (2004).



Mi Yo-Hidratado

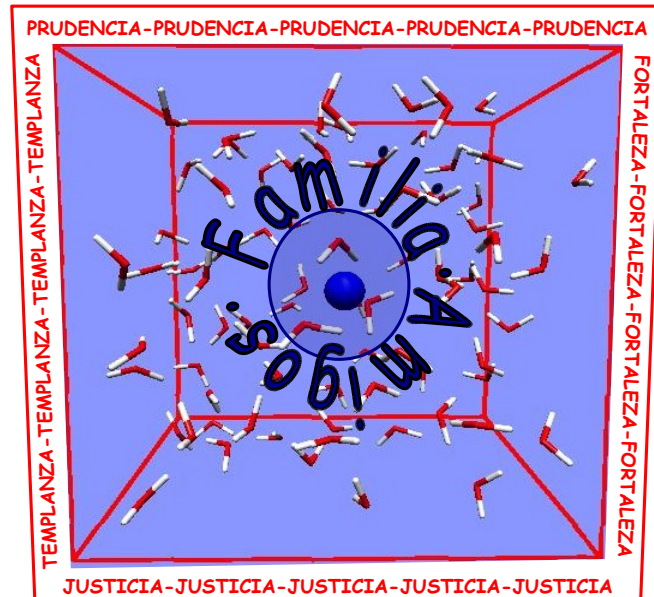
El científico que no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra. Quizás por eso en muchas ocasiones los científicos buscamos el razonamiento de aquello que nos es limitado a nuestros sentidos utilizando modelos macroscópicos a través de los cuales poder conocer su comportamiento, para al final terminar descubriendo que más bien es lo que encontramos lo que nos hace entender aquello que buscábamos, así como en química es la estructura molecular de los compuestos y las interacciones entre sí de los mismos lo que determina la forma y la dinámica de la materia, e incluso me atrevería a decir, desde mi experiencia personal en el mundo de la ciencia, la parte afectiva del ser vivo.

Descubriendo mi Yo-Hidratado, mundo macroscópico reflejo del mundo microscópico.

Todo empezó así. No lo conocía de nada, nunca lo había visto, pero me lo presentaron un día como modelo del Ion-Hidratado y nunca pensé que pudiera incluso asemejarme a él. Y es que yo, al igual que un ion en disolución, también presento mi propia capa de hidratación. La forman mi familia y mis amigos y, como si de las moléculas de agua de primera capa de un ion se tratara, siempre están conmigo, protegiéndome y adaptando su vida a la mía. Y así, mi capa de hidratación y yo, como un todo, formamos parte del resto del sistema.

Un sistema que en los últimos años ¡ha crecido tanto!. Por él he podido viajar, visitando distintas regiones y, lo que es aún más importante para mí, aprendiendo de todas y cada una de ellas. Pero como en una simulación de Dinámica Molecular de un ion en disolución, mi sistema también tiene límites, mis propias condiciones de contorno, mis cuatro pilares: fortaleza, templanza, prudencia y justicia. Cuatro virtudes que en este caso, utilizando el sentido estricto de la palabra, constituyen los cuatro puntos cardinales de mi sistema.

Y como dicen que una imagen vale más que mil palabras, aquí dejo una imagen de mi Yo-Hidratado y del sistema del cual formo parte.



Estoy segura que muchos de los que estén leyendo esto, aunque con sus matices, también se verán identificados con mi modelo del Yo-Hidratado. Y es que no en vano, todos pertenecemos a la misma especie animal: el ser humano.

Me alegro de formar parte de los hombres y mujeres de ciencia que buscan conocimientos porque aún no hallándolos en su totalidad, descubrimos fragmentos muy importantes que son precisamente los que constituyen la ciencia. Porque donde el arte es yo, la ciencia es nosotros. Esto es lo maravilloso de la ciencia.